

Université de Neuchâtel

Faculté des sciences

**SYNTHESE ET ISOMERISATION DE COMPLEXES
MIXTES DE COBALT(III) AVEC L'ACIDE (S)-ASPARTIQUE-
N-MONOACETIQUE ET DIFFERENTS ACIDES AMINES**

Thèse présentée à la Faculté des sciences par

GERARD COLOMB

Ingénieur chimiste diplômé

de l'université de Neuchâtel

pour l'obtention du grade de

docteur ès sciences

Institut de chimie
de l'Université de
Neuchâtel

Décembre 1975

Université de Neuchâtel

Faculté des sciences

**SYNTHESE ET ISOMERISATION DE COMPLEXES
MIXTES DE COBALT(III) AVEC L'ACIDE (S)-ASPARTIQUE-
N-MONOACETIQUE ET DIFFERENTS ACIDES AMINES**

Thèse présentée à la Faculté des sciences par

GERARD COLOMB

Ingénieur chimiste diplômé

de l'université de Neuchâtel

pour l'obtention du grade de

docteur ès sciences

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Synthèse et isomérisation de complexes mixtes
de cobalt(III) avec l'acide (S)-aspartique-N-
monoacétique et différents acides aminés

de Monsieur Gérard Colomb

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,
sur le rapport des membres du jury,

MM. les professeurs K. Bernauer, P. Baccini
et W. Marty (Ecole Polytechnique Fédérale,
Zurich)

autorise l'impression de la présente thèse sans exprimer
d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, le 18 décembre 1975

Le doyen :



P. Huguenin
P. Huguenin

Le présent travail a été effectué de Janvier 1972 à Novembre 1975 dans les laboratoires de chimie inorganique de l'Université de Neuchâtel, sous la conduite de Monsieur le Professeur Klaus Bernauer.

Ma plus profonde gratitude s'adresse à tous ceux qui de près ou de loin ont participé à l'élaboration de cette thèse, en particulier à M. K. Bernauer qui a toujours su me transmettre ses connaissances avec patience et diligence, à MM. Jean-Pierre Haering et Emmanuel Bissé, dont la collaboration m'a été des plus précieuse, ainsi qu'à ma femme, pour son excellent travail dactylographique et son soutien constant.

A Geneviève
A mes parents

Un jour viendra peut-être - qui sait si ce n'est pas
aujourd'hui ? - où la science reprendra sa figure
normale : source de sagesse et non de puissance, à
l'égal de la musique et de la poésie : une interpré-
tation de la Nature, et non une exploitation éhontée.

Charles MORGAN.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 - INTRODUCTION

1.1 Généralités	1
1.2 Enoncé du problème	5

CHAPITRE 2 - ISOMERIE DANS LA FORMATION DE COMPLEXES DU TYPE $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})]$

INTERCONVERSION DES ISOMERES	9
------------------------------	---

CHAPITRE 3 - SYNTHESE, SEPARATION ET ANALYSE DES COMPLEXES MIXTES DU TYPE $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})] \times \text{H}_2\text{O}$

3.1 Introduction	29
3.2 Méthodes générales de synthèse et de séparation des complexes mixtes de Cobalt(III)	29
3.3 Synthèse des complexes mixtes $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})] \times \text{H}_2\text{O}$	32
3.4 Séparation des isomères	32
3.5 Purification et identification des fractions	33
3.6 Caractérisation de la troisième bande	34
3.7 $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})] \times \text{H}_2\text{O}$ - Analyses et résultats	37
3.8 Premières conclusions	57

CHAPITRE 4 - DETERMINATION DE LA CONFIGURATION ABSOLUE DES COMPLEXES MIXTES $\text{cis-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})] \times \text{H}_2\text{O}$ ET $\text{trans-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})] \times \text{H}_2\text{O}$ ESSAIS DE DETERMINATION DE LA CONFIGU- RATION ABSOLUE DU COMPLEXE $\text{Na}_3[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})_2] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$

4.1 Introduction	58
4.2 Analyse des spectres de dichroïsme circulaire	59
4.3 Analyse des spectres NMR et détermination des configurations absolues	62
4.4 Conclusions	68
4.5 Essais de détermination de la configuration absolue du complexe	
$\text{Na}_3[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})_2] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$	68

CHAPITRE 5 - DETERMINATION DES CONSTANTES DE STABILITE DES COMPLEXES MIXTES LABILES DU TYPE MLAA

5.1 Introduction	71
5.2 Titrations potentiométriques	73
5.3 Equations - Calculs - Détermination des constantes d'équilibre	75
5.4 Résultats	81
5.5 Discussion	91

CHAPITRE 6 - INTERCONVERSION DES ISOMERES $[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})]^-$ (AA = gly et leu) ETUDE CINETIQUE

6.1 Introduction	101
6.2 Etude cinétique au polarimètre de cis- et trans- $[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})]^-$	102
6.3 Cinétiques de cis- et trans- $[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})]^-$ au spectrophotomètre	108
6.4 Etude cinétique au polarimètre de cis- et trans- $[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})]^-$ à différentes températures, dans des tampons différents. Détermination de l'énergie d'activation	112

6.5 Cinétiques au polarimètre avec les isomères de la leucine	115
6.6 Evolution de cis- et trans- [Co((S)-AMA)(gly)] ⁻ à température ambiante, à pH env. 8	119
6.7 Cinétique au polarimètre de trans-Na ₂ [Co((S)-ADA)(gly)]	122
6.8 Conclusions	123
CHAPITRE 7 - SYNTHESE SPECIALE	
7.1 Introduction	126
7.2 Synthèse des complexes Na[Co((S)-asp) ₂] x H ₂ O	127
7.3 Séparation des isomères	128
7.4 Comparaisons	129
7.5 Discussion	131
CHAPITRE 8 - PARTIE EXPERIMENTALE	
8.1 Techniques d'analyses	135
8.2 Synthèses des ligands	135
ABREVIATIONS	141
BIBLIOGRAPHIE	142
RESUME	146

CHAPITRE 1 - INTRODUCTION

1.1 Généralités

Le corps humain ne comporte que 3 % en poids de métaux, mais sa vie dépend de ces éléments de façon primordiale. Si dans la série des métaux de transition certains ne sont présents que sous forme de traces, ils jouent généralement le rôle de centres actifs d'enzymes afin de catalyser les réactions de substrats et de former de nouvelles molécules d'une composition bien définie [1].

La nature ne synthétise et n'accepte que des molécules possédant une configuration bien déterminée.

Les réactions de systèmes naturels et leurs mécanismes intéressent à des degrés divers le chimiste, le biochimiste, le biologiste et le médecin.

Seule une recherche intensive et systématique à tous les niveaux permettra aux chercheurs de comprendre les lois régissant ces mécanismes afin de synthétiser, par exemple, de nouveaux médicaments à action spécifique.

Si, à l'heure actuelle, bien des éléments de ce puzzle que la nature sait si bien assembler nous sont déjà connus, il existe encore des lacunes et des mystères que seuls temps et patience permettront de combler et de percer.

Est-ce la similitude entre les systèmes de catalyseurs utilisés dans les laboratoires et ceux que la nature façonne qui stimule notre recherche ou est-ce tout simplement l'attrait de la connaissance de nouveaux composés de coordination?

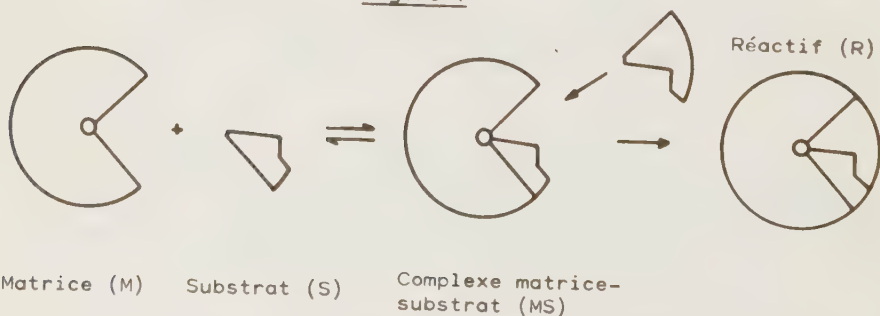
Nous ne saurions d'emblée répondre à cette question; nous devons néanmoins remarquer que la liaison entre les domaines purement biologique et chimique ne s'est produite que très tardivement et que, de nos jours seulement, la masse d'informations accumulées nous permet de déterminer une partie des facteurs favorisant tel ou tel mécanisme.

A l'heure actuelle, il est encore impossible au chimiste de mettre en oeuvre tous les paramètres que la nature emploie. Il se contente de n'en utiliser que quelques-uns, en construisant des modèles simplifiés, et surtout il ne s'attache qu'à étudier un ou deux éléments bien spécifiques.

L'idée force de notre recherche repose sur la diastéréosélectivité, qui est la formation de diastéréoisomères dans un rapport autre que statistique, dans n'importe quelle réaction chimique. A la limite, nous devons essayer de trouver un modèle chimique simple ne conduisant, lors d'une synthèse, qu'à une seule des formes isomères possibles : il s'agit alors d'une synthèse asymétrique.

Dès lors, comment concrétiser l'apparition de la stéréoisomérisation ? Le schéma suivant permettra de mieux situer le problème :

Figure 1



Dans une première étape, une information stéréochimique contenue dans une matrice (M) (composée d'un ion métallique central et d'un ligand principal) est transmise à un substrat (S) par formation d'un complexe matrice-substrat (MS) de telle manière que le substrat, dans une seconde étape, soit capable de reconnaître la direction d'attaque d'un réactif (R). Il est bien évident que la réalisation d'un tel modèle ne se fait pas sans encombre et que, dans la plupart des cas, les différentes étapes ne peuvent être étudiées séparément.

Afin de construire un modèle d'un composé matrice, il faut connaître les paramètres déterminant sa stéréochimie.

La stéréochimie d'un composé de coordination est déterminée par:

- le nombre de coordination de l'atome métallique central
- la nature du ou des ligands formant la première sphère de coordination du complexe
- l'arrangement géométrique des atomes formant le ligand.

La formation de composés de coordination est, quant à elle, liée à des phénomènes thermodynamiques et cinétiques.

Afin de mettre en évidence la stéréosélectivité, on a jusqu'à présent, le plus souvent procédé de façon empirique. Néanmoins, certaines règles qualitatives sont connues: celle des trois points de contact [2] et celle du modèle serrure-clé [3]. Cependant, l'imprévisibilité de l'apparition de la stéréosélectivité reste presque totale; il n'est jamais possible, étant donné un modèle, de prévoir avec certitude l'influence des trois éléments cités plus haut, dans l'apparition et l'importance de la stéréosélectivité.

Une discussion de la stéréosélectivité dans les réactions de formation de complexes s'imposait. Un certain nombre d'articles de revue ont paru à ce sujet [4] - [10]. L'aspect des complexes matriciels a été résumé récemment [11]. Ce dernier article passe en revue les possibilités de coordination mettant en oeuvre des ions métalliques formant des complexes tétra- ou hexacoordonnés, avec des ligands bi-, tri-, tétra-, quinqué- et hexadentés. Dans chacune de ces classes de ligands peuvent apparaître différents types de ligands, dont la coordination peut être dans chaque cas préférentielle.

A partir d'exemples déjà connus, une tentative d'explication est donnée quant aux influences des différents éléments entrant dans la composition et la stéréochimie d'un complexe.

Il en ressort également que dans la majeure partie des travaux traitant de la stéréosélectivité, les ligands utilisés sont des composés courants. Ce n'est que ces dernières années que l'on a vu apparaître une tendance à synthétiser de nouveaux ligands dont la topographie est particulière dans la formation de complexes.

Sans passer en revue les possibilités d'isomérisation dans tous les cas possibles [18], nous allons néanmoins discuter l'un de ceux-ci, qui nous intéressera par la suite, puisqu'il en est résulté le travail qui est l'objet de cette thèse :

Avec les ligands tétradentés, il est possible de distinguer principalement quatre types structuraux :



(A)



(B)



(C)



(D)

Tandis que pour les ligands des types (A) et (D) il existe trois, respectivement deux topographies possibles dans les complexes octaédriques, il n'existe qu'une seule topographie pour les ligands des types (B) et (C). Ces ligands permettent l'apparition d'isomères géométriques lorsqu'au moins deux des trois groupes terminaux sont de nature différente. Des ligands du type (C), auquel appartient le Complexeon I et ses dérivés, sont décrits [17]. Cependant, à notre connaissance, aucun ligand du type (B), bifurqué, aminopolycarboxylate, n'est connu dans la formation de complexes octaédriques "inertes" du cobalt(III). C'est cette lacune que nous désirions combler.

Dans ce contexte, seuls les travaux d'ANGELICI et al. [12] [13] [14] font mention de ce type de ligand, dans des réactions d'équilibre de formation de complexes labiles.

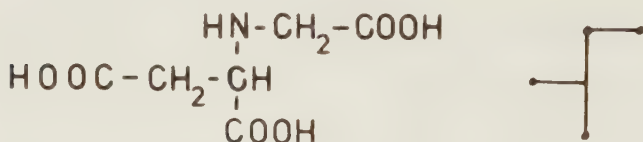
1.2 Enoncé du problème

Le but poursuivi est de faire apparaître une double stéréosélectivité dans la formation de complexes et d'en déterminer l'importance selon le schéma suivant :



dans lequel M est un ion métallique, le Co^{III} ou le Co^{II} formant les complexes hexacoordonnés inertes ou labiles, de structure octaédrique, L un ligand tétradenté bifurqué, du type (B), optiquement actif, pouvant se fixer de deux façons différentes sur l'ion métallique et AA un acide aminé optiquement actif.

Le ligand principal est l'acide (S)-aspartique-N-monoacétique que nous appellerons (S)-AMA :



Il est obtenu par réaction de l'acide (S)-aspartique avec l'acide chloracétique ou bromacétique.

La configuration absolue du carbone asymétrique, point de bifurcation, est S selon les règles proposées par CAHN, INGOLD et PRELOG [15] [16].

Dans la formation de complexes octaédriques de ce ligand avec le Co^{III} , les traits caractéristiques sont les suivants :

- le point de bifurcation est un centre de chiralité, les groupes attachés à ce point étant de nature différente
- l'atome d'azote, lorsqu'il se coordonne, devient un nouveau centre de chiralité, adoptant une structure tétraédrique
- enfin, de façon semblable au produit dont il est dérivé, l'acide aspartique, tridenté, les trois atomes liants adjacents au point de bifurcation ne peuvent qu'accepter un arrangement facial.

Ce dernier fait restreint le nombre d'isomères possibles tandis que le deuxième l'augmente.

Pour un antipode donné du ligand, seuls deux arrangements sont possibles :

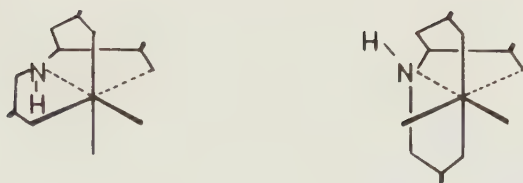


Figure 2

Bien entendu, dans les deux cas la configuration absolue du carbone asymétrique reste S tandis que dans l'un des cas l'azote est R et dans l'autre S.

La coordination d'un acide aminé, la glycine par exemple, sur les deux positions restées libres de l'octaèdre de coordination, double le nombre d'isomères, les azotes des deux ligands pouvant se trouver en position cis ou trans; au total on a deux paires de diastéréoisomères.

Le but du présent travail était initialement de synthétiser et de caractériser les deux diastéréoisomères

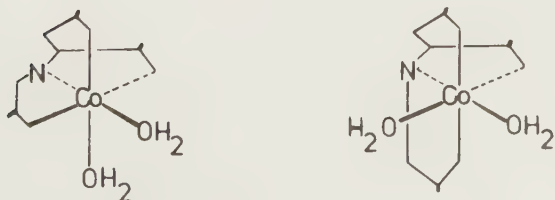


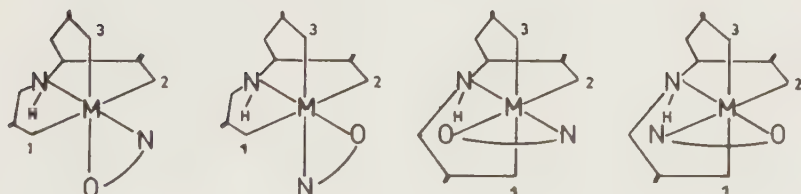
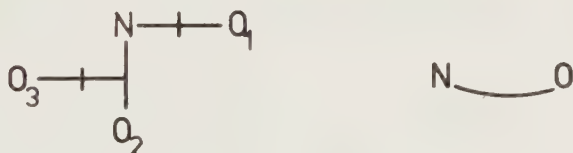
Figure 3

d'en déterminer le rapport, afin, si ce dernier était différent de 1, d'étudier les raisons de ce premier degré de stéréosélectivité, puis à partir de l'un et l'autre diastéréoisomères, d'étudier la coordination d'un acide aminé optiquement actif sous la forme R ou S, afin de déterminer un deuxième degré de stéréosélectivité, en considérant le rapport dans la formation des composés cis et trans d'une part, et la stabilité comparée des complexes portant le ligand secondaire R et S d'autre part.

Les diaquacomplexes de la fig. 3 n'ont pas pu être obtenus sous une forme stable. C'est la raison pour laquelle nous avons dû nous résoudre à la synthèse des complexes mixtes, avec, dans un premier stade, la synthèse employant la glycine comme ligand secondaire.

CHAPITRE 2 - ISOMERIE DANS LA FORMATION DE COMPLEXES
DU TYPE $\text{Na}[\text{Co}((S)\text{-AMA})(\text{gly})]$
INTERCONVERSION DES ISOMERES

Nous avons déjà mentionné que la coordination octaédrique autour de l'ion métallique central, du ligand principal dans l'une de ses formes antipodales et du ligand secondaire, conduisait à quatre isomères ou deux paires de diastéréoisomères. Cela est inexact si l'on admet dans toutes les formes une chiralité à gauche et une à droite de l'atome coordinateur asymétrique. Dans ce cas, le nombre d'isomères double. On peut ainsi dessiner la structure des huit isomères suivants, dont nous discuterons la probabilité de formation.



(I)

(II)

(III)

(IV)

C

S

S

S

S

N

S

S

S

S

TRANS N

CIS N

TRANS N

CIS N

CIS O_1O

CIS O_1O

CIS O_1O

CIS O_1O

CIS O_2O

CIS O_2O

TRANS O_2O

CIS O_2O

TRANS O_3O

CIS O_3O

CIS O_3O

CIS O_3O

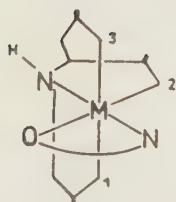
TRANS O_1O_2

TRANS O_1O_2

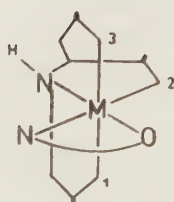
CIS O_1O_2

CIS O_1O_2

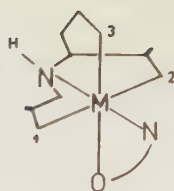
Figure 4



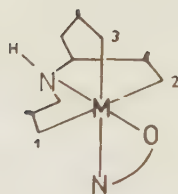
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

C	S	S	S	S
N	R	R	R	R
TRANS N	CIS N	TRANS N	CIS N	
TRANS O ₂ O	CIS O ₂ O	CIS O ₂ O	CIS O ₂ O	
CIS O ₁ O	CIS O ₁ O	CIS O ₁ O	CIS O ₁ O	
CIS O ₃ O	CIS O ₃ O	TRANS O ₃ O	CIS O ₃ O	
TRANS O ₁ O ₃	TRANS O ₁ O ₃	CIS O ₁ O ₃	CIS O ₁ O ₃	

Les huit formes isomères peuvent être construites à l'aide des modèles éclatés (Orbit molecular building), mais quatre d'entre elles exigent de fortes contraintes, l'azote du ligand tétra-denté subissant une forte déformation de sa structure tétra-édrique. A l'aide des modèles de Stuart (modèles à calottes), seules quatre formes sont obtenues avec fermeture de tous les cycles. Ce sont les formes (I), (II), (V) et (VI). Les quatre autres isomères peuvent être exclus, leur probabilité de formation étant pratiquement nulle. Nous sommes donc ramenés aux quatre structures préconisées au départ.

Alors que dans la formation des isomères de $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-asp})_2]$, [60] [61], comme nous le démontrerons plus tard, il est possible qu'une configuration soit adoptée sans fermeture de tous les cycles, nous allons maintenant montrer que dans le cas de la formation de $[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})]$ seuls les quatre ions complexes (I), (II), (V) et (VI) peuvent se former effectivement, quel que soit l'ordre de fixation des atomes coordinateurs.

Les mécanismes

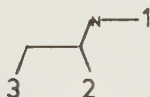
Nous utiliserons avant tout le mécanisme twist, sans dissociation du proton porté par l'azote asymétrique. Dans le cas du passage d'une forme S de l'azote asymétrique à sa forme R, nous combinons le mécanisme twist au mécanisme dissociatif. Nous considérons également une dissociation possible du groupe carboxylate du ligand secondaire, qui nous amène à restreindre le nombre de formes ouvertes.

La possibilité d'existence d'un intermédiaire pentacoordonné, après dissociation du groupe carboxylate du ligand secondaire, ne sera discutée qu'au chapitre 6.

Dans le développement du système, nous partons de l'hypothèse que l'azote se coordonne en premier; nous le fixerons en position ④.

Donnons d'abord les symboles employés.

- Le ligand et ses trois atomes d'oxygène coordinateurs sont représentés par :



- L'octaèdre de coordination est représenté par :

- Les configurations obtenues lorsque tous les cycles de chélation peuvent être fermés sont désignés par $\triangle$ et sont numérotés si le nombre de formes est supérieur à 1.

- Si la fermeture d'un cycle n'est pas possible, la désignation se fait à l'aide du symbole $\triangle$

- Le symbole S $\triangle$ _{cis 2}¹ signifie que la configuration absolue de l'azote est S, que le complexe est ouvert et que les azotes sont en position cis. Le chiffre 1 à l'intérieur du triangle représente une numérotation arbitraire des formes ouvertes tandis que celui situé après cis représente une numérotation arbitraire des formes cis N avec un cycle ouvert.

Les formes isomères possibles

A) Sans l'introduction de l'acide aminé

Fixons 1 en ② $\Rightarrow$ Fixation simultanée de 3 en ① et de 2 en ⑤ $\triangle$ ₁

Fixons 1 en ②, puis 2 en ① $\Rightarrow$ pas de fixation possible de 3 $\triangle$ ₂

Fixons 1 en ②, puis 3 en ⑤ $\Rightarrow$ pas de fixation possible de 2 $\triangle$ ₃

Fixons 1 en ⑥, puis 3 en ① $\Rightarrow$ pas de fixation de 2 $\triangle$ ₃

Fixons 1 en ⑥, puis 2 en ① $\Rightarrow$ pas de fixation de 3 $\triangle$ ₁

Fixons 1 en ⑥, puis essai de fixation de 2 en ⑤ : impossible

Fixons 1 en ⑥ Formation de (I) - (II) par fixation simultanée de 2 et 3 $\triangle$ ₁

Fixons 2 en ⑤, Fixation simultanée possible de 1 en ② et 3 en ① $\Rightarrow$ (I) - (II)

Fixons 2 en ⑤, puis 3 en ① $\Rightarrow$ (I) - (II)

Fixons 2 en ⑤, puis 1 en ② $\Rightarrow$ (I) - (II)

Conclusion : une fois 2 fixé $\Rightarrow$ système (I) - (II)

Fixons 3 $\Rightarrow$ idem avant $\Rightarrow$ (I) - (II)

Résultat : un complexe fermé et 3 complexes non fermés.

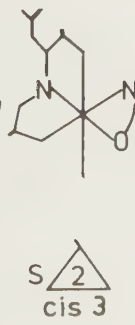
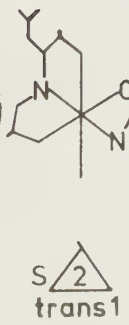
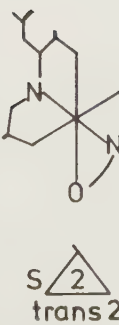
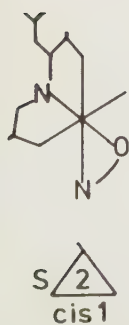
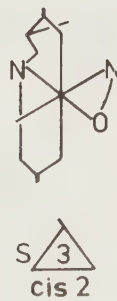
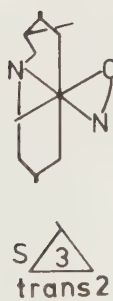
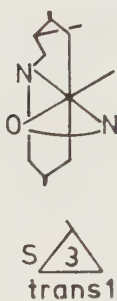
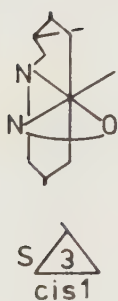
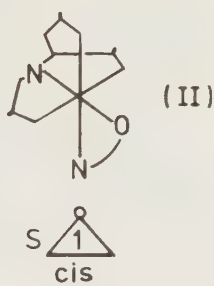
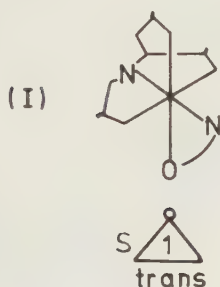


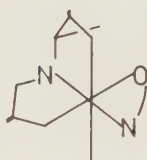
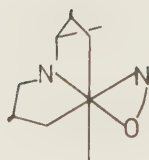
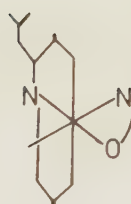
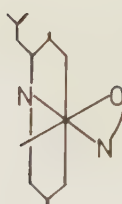
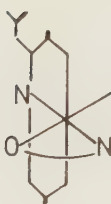
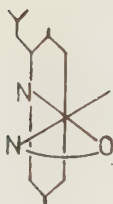
B) Avec l'introduction de l'acide aminé

Restreint le nombre de fermetures, d'où formation de nouveaux complexes non fermés. Fixons 1 en ② et 3 en ① $\Rightarrow$

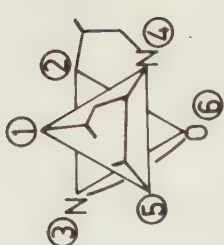
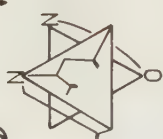
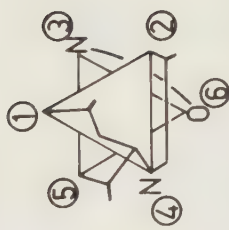
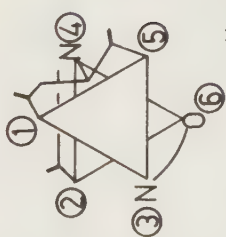
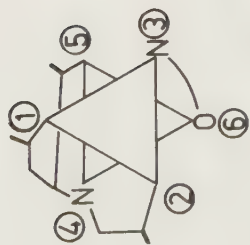
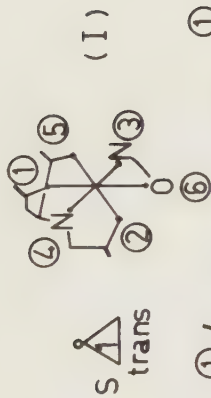
Fixation possible de 2 en ⑤ si ⑤ n'est pas déjà un point de coordination de l'acide aminé. Sinon $\Rightarrow$ $\triangle 4$

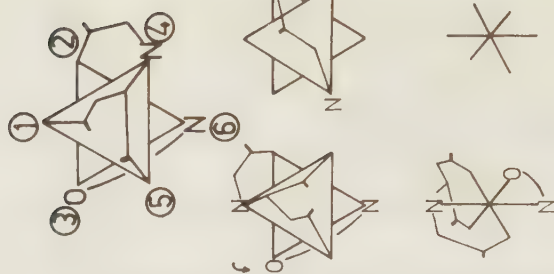
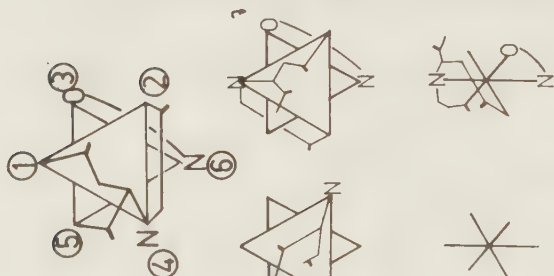
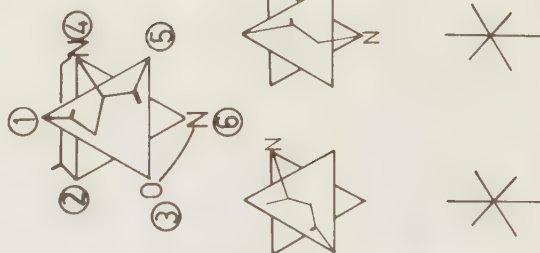
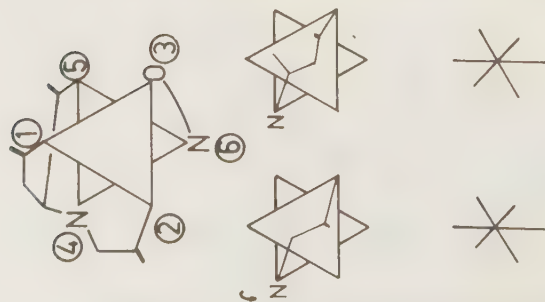
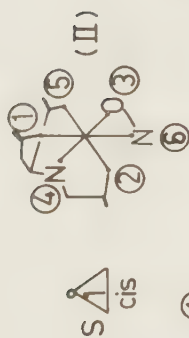
Nous obtenons au total 2 complexes fermés et 18 complexes non fermés : ils sont représentés ci-dessous accompagnés de leurs symboles.

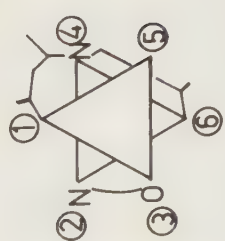
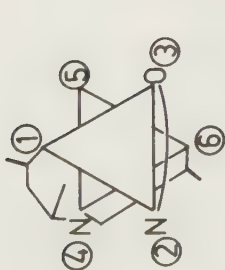
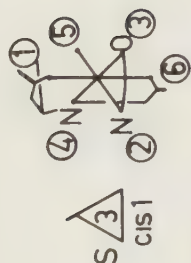




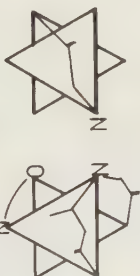
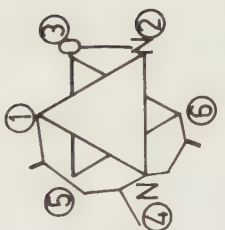
Parmi les vingt complexes possibles, seuls deux ont tous leurs cycles de chélation fermés. Nous montrons maintenant que par un, deux ou trois mécanismes twist successifs, on peut toujours être ramené à une des configurations fondamentales.



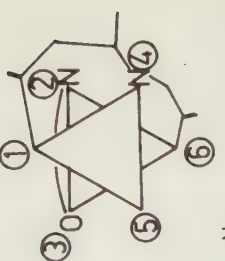


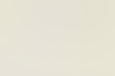
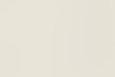
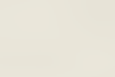
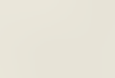
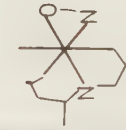
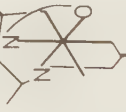
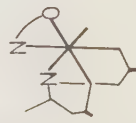
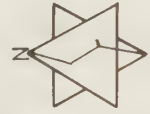
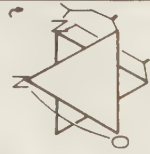
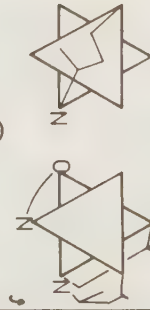
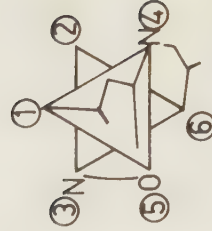
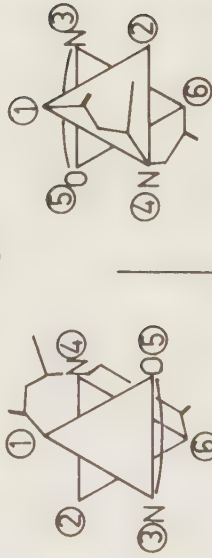
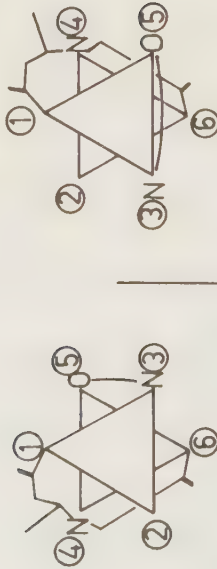
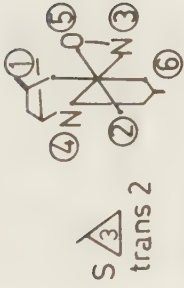


PAS DE FERMETURE

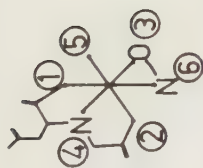


IDEM

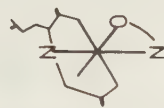
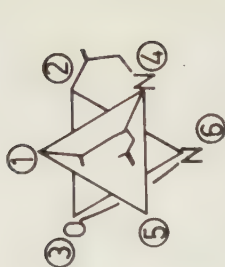
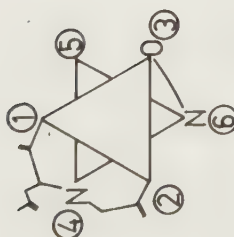
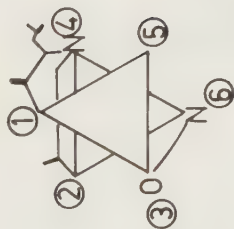




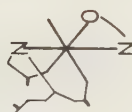
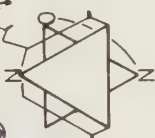
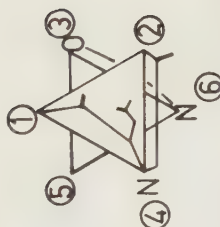
FORMES GAUCHES



S_2
cis 1



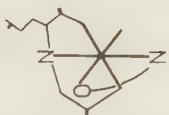
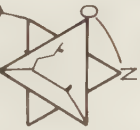
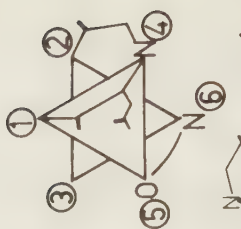
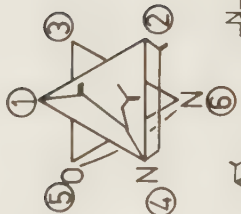
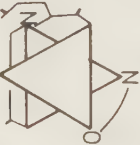
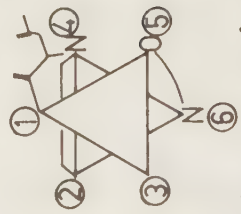
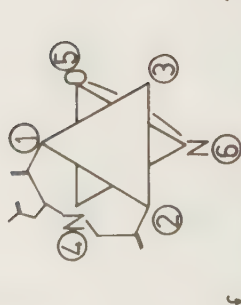
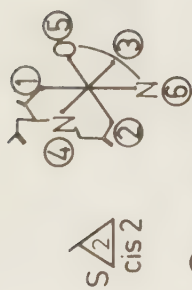
S_1
trans 1

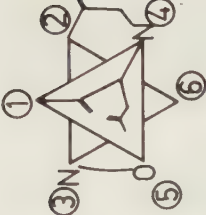
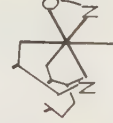
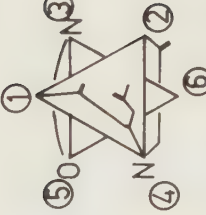
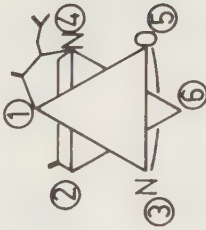
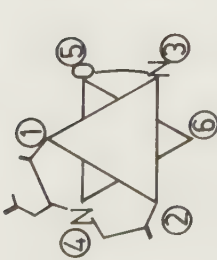
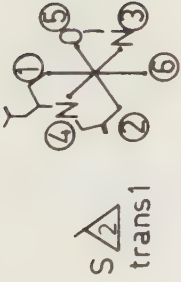


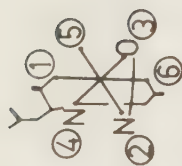
S_2
trans 1



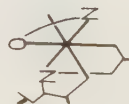
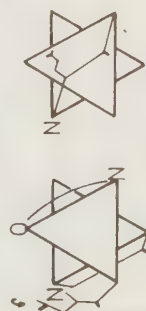
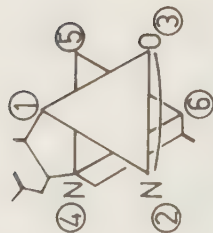
S_2
cis 4



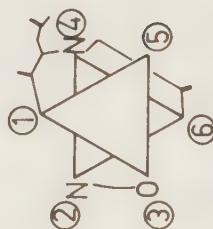




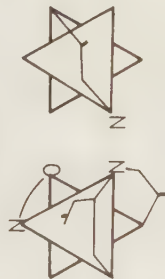
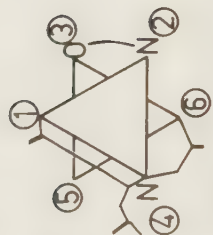
S Δ
cis 1



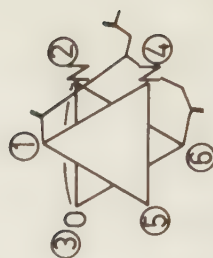
S Δ
trans 1



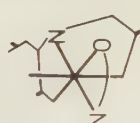
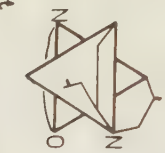
PAS DE FERMETURE
SUR (5)

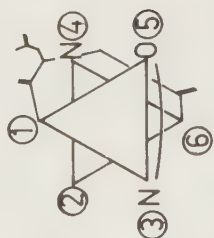
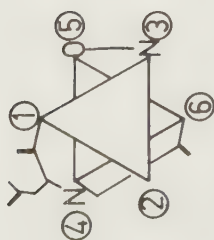
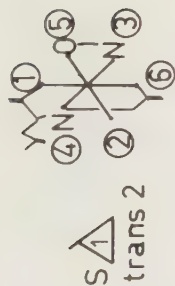


IDEM
SUR (4)

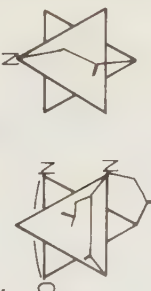
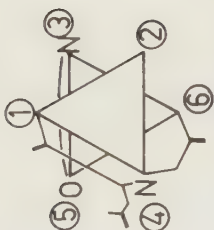


S Δ
trans 2

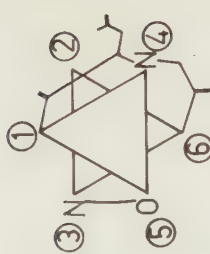




PAS DE FERMETURE
EN ⑤

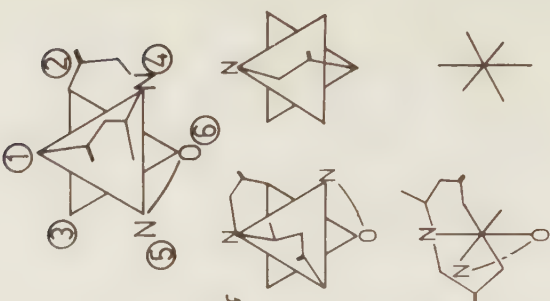


IDEM EN ④

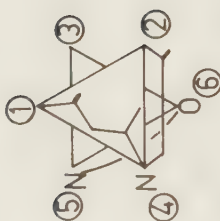




$S \triangle 4$
cis 2



$S \triangle 3$
cis 2

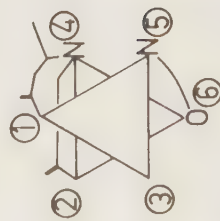


PERMETTUREN
③

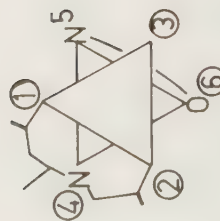
$S \triangle 1$
cis

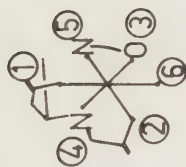


$S \triangle 4$
trans 1

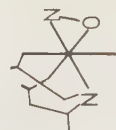
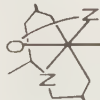
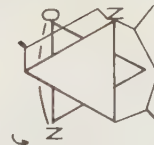
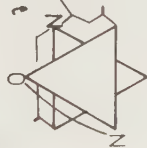
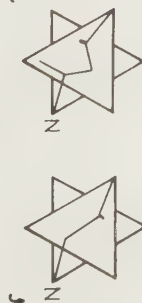
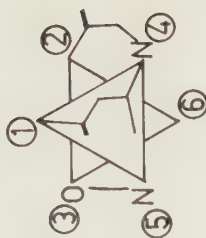
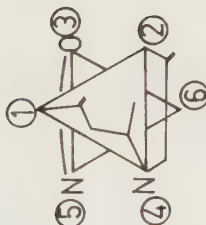
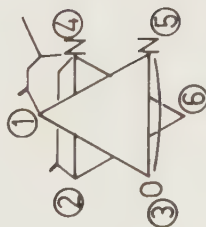
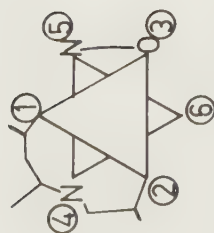


$S \triangle 3$
trans 1





S_4
cis1



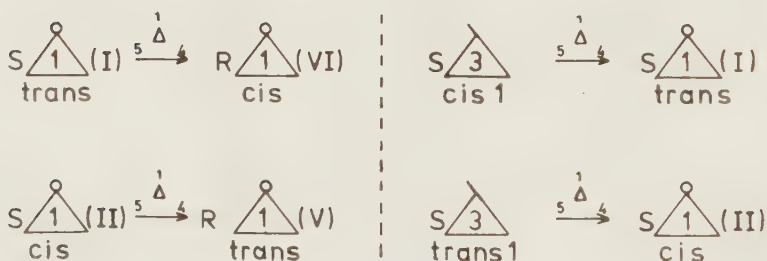
S_3
trans1

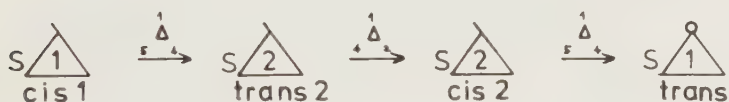
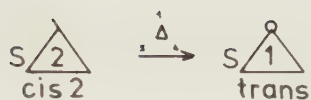
S_4
trans2

FERMETURE SUR
⑤
 $S_1(I)$
trans

Résumé système (I) - (II)

Nous avons choisi la voie la plus simple de transformation.
 Nous avons procédé par analogie pour les composés du système
 ne se différenciant de ceux traités que par une inversion de
 $N \sim O$.







De façon semblable nous pouvons traiter le système (V) - (VI).
Les résultats sont comparables.

- Conclusions :
- Seules les quatre structures fondamentales se forment effectivement.
 - Par un mécanisme twist, il n'est possible de passer d'une forme cis fermée à une forme trans fermée que par un changement de la configuration absolue de l'azote.
 - Une dissociation partielle de l'acide aminé ne pourrait que restreindre le nombre de transformations.

CHAPITRE 3 - SYNTHÈSE, SÉPARATION ET ANALYSE DES COMPLEXES MIXTES DU TYPE $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{A-A})] \times \text{H}_2\text{O}$

3.1 Introduction

Parmi les complexes mixtes de cobalt, on peut citer principalement trois grandes classes :

- les complexes contenant deux ligands A et B bidentés différents. Par coordination, on obtient les composés suivants : MA_2B ou MAB_2 .
- les complexes contenant deux ligands tridentés différents A et B. On obtient alors des composés du type MAB .
- les complexes contenant un ligand tétradenté et un ligand bidenté (éventuellement le diaquacomplexe).

Les paramètres entrant en ligne de compte pour la synthèse de ces complexes inertes sont :

- la nature de la source de cobalt
- le mode d'oxydation du Co^{II} en Co^{III}
- la température de réaction
- le temps de réaction
- le pH de la réaction
- le mode d'obtention de l'équilibre de formation.

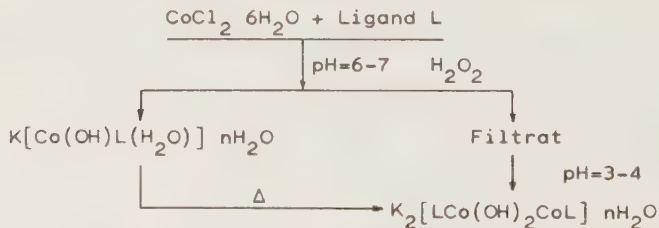
3.2 Méthodes générales de synthèse et de séparation des complexes mixtes de Cobalt(III)

La classe a) est encore à l'heure actuelle la mieux représentée. Citons quelques exemples : Synthèse de $[\text{Co}((\text{S})\text{-glut})(\text{en})_2]^+$ par GILLARD et al. [11] à partir de $[\text{Co}(\text{en})_2\text{CO}_3]\text{ClO}_4$ en milieu aqueux en présence d'acide glutamique. Les isomères du mélange réactionnel sont séparés sur Sephadex G 10 à pH=6.

La synthèse des stéréoisomères de $[\text{Co}((\text{S})\text{-asp})_2(\text{l-pn})]^+$ et $[\text{Co}(\text{l-pn})_2((\text{S})\text{-asp})]^+$ par KOJIMA et SHIBATA [20] est faite à partir de $[\text{Co}(\text{l-pn})_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, de l'acide aspartique, à pH=10 en présence de charbon actif. La séparation sur Dowex 50 W X-8 100-200 mesh, chargée en Na^+ , dure 5 mois. L'élu-tion a lieu avec NaClO_4 . D'une manière générale, les com-plexes de la classe a) sont synthétisés à partir d'un com-plexe de cobalt(III) déjà décrit. D'autres complexes mixtes de cette classe sont également décrits (voir références [22] - [32]). La plupart des réactions ont lieu en milieu aqueux, sauf pour la synthèse de $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2)] \cdot \text{X}_3$ [28] où le solvant est le DMSO. D'une manière générale, la sépa-ration se fait à l'aide d'une résine échangeuse de cations ou d'anions, suivant la charge des complexes, parfois sur un support de Sephadex.

Dans la classe b), nous ne trouvons que très peu de cas. Ci-tons la formation de $[\text{Co}((\text{R})\text{-asp})(\text{dien})]^+$ [33] préparée à partir de $[\text{CoCl}_3(\text{dien})]$, $\text{Ag}_2((\text{R})\text{-asp})$, en présence de char-bon actif.

La classe c) est représentée par deux sous-classes. La pre-mière, où le ligand principal est une tétramine [34] - [37] et la deuxième, la plus importante pour nous, où le ligand principal est un acide aminopolycarboxylique. Nous avons déjà cité l'article de TSUCHIYA et al. [17]; le ligand principal utilisé est un dérivé de l'acide nitrilotriacétique. Nous donnons le schéma de préparation des complexes.



La formation du dimère dépend du pH.

COOKE et al. [38] synthétisent les isomères de l'éthylène-diamine, N,N'-di-(S)- α -propionatoéthylènediamine cobalt^{III} à partir du carbonate de cobalt, du ligand, d'éthylènediamine neutralisée, en présence de charbon actif. L'oxydation du cobalt est faite à l'aide d'eau oxygénée. La séparation est obtenue par élution sur une résine Dowex 50 W X-8 50-100 mesh.

SHIMURA et al. [39] synthétisent le mélange d'isomères K[N,N, β -alaninatodiacétato)(α -aminocarboxylato)cobaltate(III)) à partir d'un mélange contenant le ligand, de l'acétate de cobalt, de dioxyde de plomb, à pH=6. L'acide aminé est introduit dans une seconde étape, également en présence de PbO₂. La séparation des isomères est faite sur une colonne contenant une résine Dowex 1 X-8 200-400 mesh. Les temps de réaction pour la synthèse des composés cis N et trans N sont différents.

Citons enfin la synthèse d'hydroxyaquacomplexes de KYUNO et al. [40] où nous trouvons des complexes des trois classes citées plus haut.

On voit clairement qu'il n'est pas possible d'adopter un mode de synthèse général, et que parmi les sources de cobalt nous avons le choix entre :

- un sel de cobalt(II)
- un complexe de cobalt(III).

Partant d'un sel de cobalt(II), l'oxydation de ce dernier peut se faire à l'aide de H₂O₂, de PbO₂, de l'oxygène de l'air. L'équilibre de formation peut être obtenu à l'aide de charbon actif ou de PbO₂.

Nous avons effectué de nombreux essais en variant les divers paramètres afin de trouver pour le système étudié une méthode simple et reproductible.

3.3 Synthèse des complexes mixtes $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})] \times \text{H}_2\text{O}$

AA = gly; (R)- ou (S)-ala; (R)- ou (S)-val; (R)- ou (S)-ser;
(R)- ou (S)-leu

Dans un quadricol Ronor muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, nous versons un mélange solide composé de 1,81 g (5 mmoles) de $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{CO}_3)_3] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ fraîchement préparé [41], 0,955 g (5 mmoles) de ligand principal (S)-AMA (voir synthèse chap. 8), 5 mmoles du ligand secondaire et 0,25 g de charbon actif.

On ajoute rapidement 100 ml d'eau, on agite et l'on chauffe à 55° C durant 3 heures. Après refroidissement, nous filtrons deux fois la solution afin d'éliminer le charbon actif.

Remarque : Pour AA = (R)- ou (S)-phénala, la suppression du charbon actif est indispensable, le mélange de complexes formés s'agglomérant autour du charbon actif, rendant vaine toute élimination de ce dernier.

3.4 Séparation des isomères

Le mélange obtenu est fixé sur une résine Dowex 1 X-4 200-400 mesh, chargée en Cl^- , contenu d'une colonne de 2 cm de diamètre et de 25 cm de longueur. L'élimination d'espèces neutres ou cationiques a lieu en éluant avec de l'eau desionisée.

Nous éluons ensuite avec une solution de CaCl_2 0,1 M. Nous obtenons trois bandes : la première rouge, la deuxième violette, entièrement séparée de la première, mais d'une valeur R_f proche, la troisième violette, beaucoup plus fortement retenue.

Les solutions des trois bandes sont recueillies et on mesure l'absorption de chacune d'elles après les avoir amenées à un volume connu.

3.5 Purification et identification des fractions

On amène les solutions des trois bandes à un faible volume et l'on procède à une purification des complexes par passage sur une colonne de Sephadex G 10 $\phi = 4$ cm L = 125 cm.¹⁾ Ce passage permet également l'élimination d'une partie du CaCl_2 , le Sephadex jouant le rôle de retardion. Des fractions de 10 ml sont recueillies sur un collecteur et les solutions de rotations comparables sont rassemblées.

Les trois solutions sont alors passées au travers d'une résine Dowex 50 X-8 200-400 mesh, chargée en H^+ , afin de fixer le Ca^{2+} . L'élimination de HCl se fait par évaporation au Rotavapor puis séchage sous vide, sur KOH .

Les sels sodiques de ces produits sont obtenus par passage sur une résine Dowex 50 X-8 200-400 mesh, chargée en Na^+ . Le séchage est effectué comme précédemment.

Cette méthode a été adoptée du fait qu'il ne nous a jamais été possible ni de cristalliser, ni de précipiter ces complexes.

¹⁾ Lors du passage des bandes rouge ou violette frontales sur résine Sephadex G 10, nous avons toujours constaté un doublement partiel de ces complexes "inertes". La bande rouge produisait une faible quantité de complexes violets de mêmes rotations que la deuxième bande; la bande violette produisait une faible quantité de complexes rouges, de mêmes rotations que la première bande, mais en quantité beaucoup plus faible. La troisième bande restait totalement inerte. Dès lors, il nous est apparu clairement que ces deux premières bandes pouvaient être classées dans la même catégorie et représentaient peut-être deux des isomères du type $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})]$ et la troisième, un complexe d'une charge négative plus élevée.

3.6 Caractérisation de la troisième bande

Une quantité connue du sel sodique du complexe violet, purifié et séché, est passée sur un échangeur de cations Dowex 50 X-8 200-400 mesh, chargé en H^+ . L'éluat est titré avec une solution de NaOH de titre connu. Le poids moléculaire obtenu correspond à un composé contenant deux molécules du ligand principal fixées à l'aide de trois atomes coordinateurs sur l'octaèdre de coordination de l'ion métallique central. L'analyse CHN nous donne également un résultat cohérent. La synthèse, en utilisant une quantité deux fois plus grande de ligand que de métal conduit à ce même produit. Violet, de chromophore (N_2O_4), il est reconnu comme étant un composé cis N [50][52][53]. La synthèse à partir du ligand (R)-AMA fournit un complexe violet, de même poids moléculaire, de même spectre visible, mais de rotations opposées.

Analyses

Titration potentiométrique:

Pesé 37,15 mg de complexe. Passage sur Dowex 50 X-8 200-400 mesh, H^+ . Titration de l'éluat avec 3,82 ml de NaOH 0,05074 M. PM = 576 pour 3 équivalents de Na^+ .

Le composé violet à la formule $Na_3[Co((S)-AMA)_2] 4 H_2O$

PM calculé = 576,197

Analyse CHN:

Pour $Na_3[Co((S)-AMA)_2] 4 H_2O$

Tableau 1

	C [%]	H [%]	N [%]
Calculé	25,01	3,50	4,86
Trouvé	24,90	3,53	5,31

Mesures des rotations:

Rotations spécifiques et molaires du complexe



Tableau 2

$[\alpha]_{365}$	$[\alpha]_{436}$	$[\alpha]_{546}$	$[\alpha]_{578}$
+ 102	- 638	+ 1969	+ 662
$[\phi]_{365}$	$[\phi]_{436}$	$[\phi]_{546}$	$[\phi]_{578}$
+ 580	- 3340	+11220	+ 3770

Spectre visible et spectre CD:

Le spectre visible et le spectre CD du complexe $\text{Na}_3[\text{Co}((\text{R})\text{-AMA})_2] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ sont représentés sur la fig. 5.

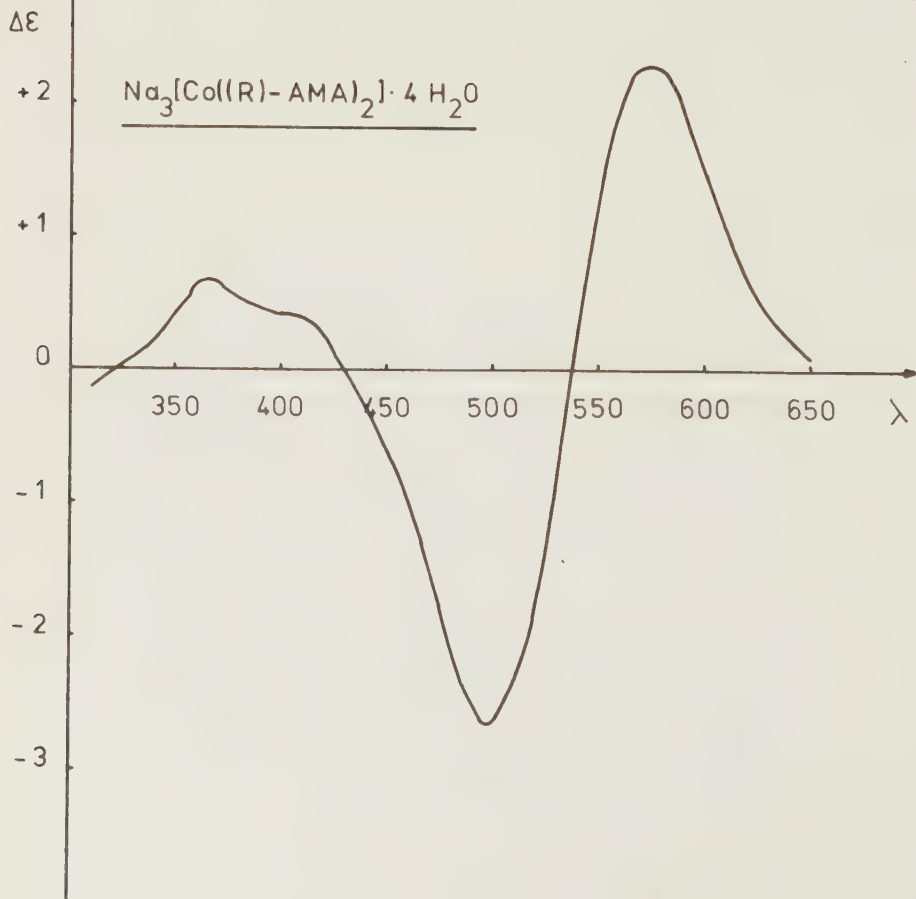
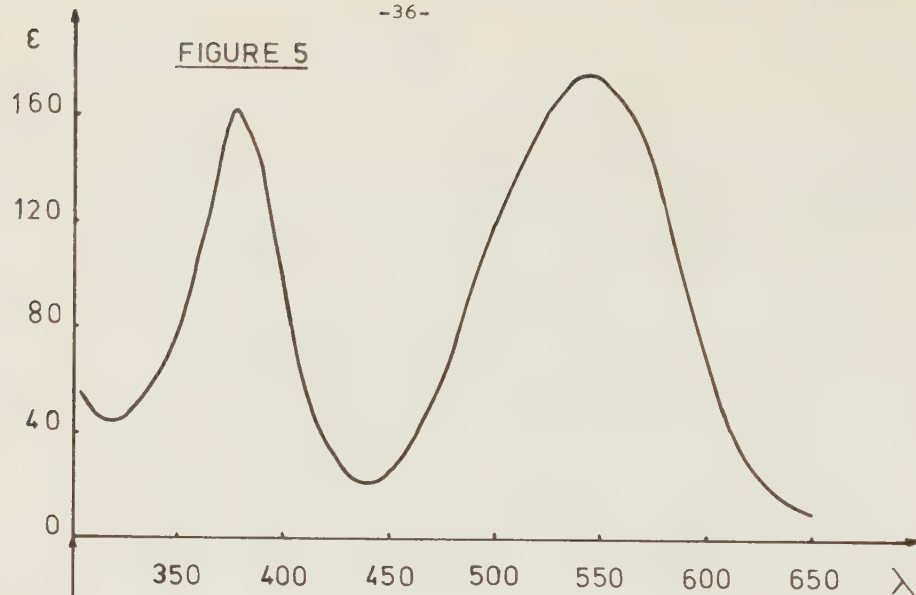
$\epsilon_{\text{max}} = 175 \text{ à } 545 \text{ nm}$ (spectre visible)

$\Delta\epsilon_{\text{max}} = - 2,65 \text{ à } 548 \text{ nm}$ (extrema du spectre CD)

$\Delta\epsilon = + 2,30 \text{ à } 575 \text{ nm}$

NB : Dans chacune des synthèses des complexes mixtes, ce bis-complexe sera présent. D'un faible intérêt dans notre étude avec des ligands secondaires bidentés, nous avons procédé à son élimination systématique avant le passage du mélange brut de synthèse sur échangeur d'anions, sa séparation préliminaire sur une colonne contenant du Sephadex G 10 étant parfaite.

FIGURE 5



3.7 $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})] \times \text{H}_2\text{O}$. Analyses et résultats.

L'analyse a confirmé les prédictions faites dans la note du paragraphe 3.5. Dans un certain nombre de cas, l'élimination complète de l'électrolyte d'élution s'est avérée impossible. La purification par passages successifs sur des colonnes échangeuses de cations n'améliore que peu ou pas la pureté des isomères. Il a fallu donc compter sur une association, certes faible, mais non négligeable de NaCl , dans un certain nombre de complexes.

Nous avons procédé de la façon suivante: Nous pesons un échantillon de complexe $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})] \times \text{H}_2\text{O}$; quantité env. 25 mg. Le complexe est dissous dans de l'eau desionisée distillée et la solution est amenée à un volume de 10 ml dans un ballon jaugé. Nous mesurons le spectre UV-visible dans le domaine compris entre 325 et 650 nm. Nous passons la solution de l'échantillon au travers d'une colonne de 5 mm de diamètre (pipette Pasteur) contenant 6 cm de résine cationique Dowex 50 X-8 200-400 mesh, chargée en H^+ . La colonne est lavée à l'eau jusqu'à neutralité et l'éluat est titré avec une solution de NaOH env. 0,05 M jusqu'à $\text{pH}=6$ (très proche du point d'équivalence). La solution est alors amenée à un volume de 50 ml. Nous mesurons les rotations aux quatre valeurs des longueurs d'onde de la lampe à Hg du polarimètre. Nous effectuons la mesure du spectre CD (et du spectre ORD pour $\text{AA} = \text{gly}$). Enfin, nous procédons au dosage du chlorure, si nécessaire, par potentiométrie. La quantité totale de protons titrée provient de l'échange de Na^+ du complexe et du NaCl associé au complexe.

Ces mesures et analyses nous conduisent à la détermination

- 1) Du PM et du nombre de molécules d'eau que contient le complexe

- 2) Des valeurs $\epsilon_{\max}$ et des spectres UV-visible en portant les valeurs de ϵ en fonction de la longueur d'onde.
- 3) Des rotations spécifiques et molaires.
- 4) Des spectres CD en portant $\Delta\epsilon$ en fonction de la longueur d'onde.
- 5) Des rapports des quantités de produits isomères violet et rouge formés.

Pour chaque acide aminé, optiquement actif ou non, nous avons donc deux isomères, l'un violet, l'autre rouge, que nous désignerons par cis et trans (par rapport aux azotes du ligand principal et du ligand secondaire). Cette assignation, comme nous l'avons déjà vu est en accord avec celle de SHIMURA et al. [50] [52] [53].

Les tableaux suivants donnent les résultats obtenus.
(Tableaux 3 - 5).

Pour chaque acide aminé R ou S, nous représentons sur la même feuille les spectres UV-visible et CD des deux isomères violet et rouge (cis et trans). (Figures 6 -16)

Tableau 3. Rotations spécifiques $[\alpha]_{\lambda}$ et rotations molaires $[\phi]_{\lambda}$ des complexes $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})] \times \text{H}_2\text{O}$

	$[\alpha]_{365}$	$[\alpha]_{436}$	$[\alpha]_{546}$	$[\alpha]_{578}$	$[\phi]_{365}$	$[\phi]_{436}$	$[\phi]_{546}$	$[\phi]_{578}$
$\text{trans-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	- 411	- 409	+ 328	+ 287	- 1521	- 1504	+ 1207	+ 1056
$\text{cis-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	- 117	+ 135	- 1614	- 562	- 433	+ 501	- 5974	- 2081
* $\text{trans-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})((\text{R})\text{-val})] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	- 351	- 694	+ 433	+ 241	- 1556	- 3077	+ 1920	+ 1069
$\text{cis-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})((\text{R})\text{-val})] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	- 79	- 61	- 1604	- 346	- 333	- 259	- 6805	- 1468
$\text{trans-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})((\text{S})\text{-val})] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	- 490	- 120	+ 197	+ 288	- 2069	- 507	+ 832	+ 1216
$\text{cis-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})((\text{S})\text{-val})]$	- 373	+ 82	- 1349	- 594	- 1438	+ 317	- 5209	- 2294
* $\text{trans-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})((\text{R})\text{-ala})] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	- 341	- 662	+ 546	+ 354	- 1344	- 2609	+ 2152	+ 1395
* $\text{cis-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})((\text{R})\text{-ala})] \cdot 3,5 \text{H}_2\text{O}$	- 28	+ 20	- 1612	- 463	- 118	+ 84	- 6802	- 1954
$\text{trans-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})((\text{S})\text{-ala})]$	- 449	- 193	+ 262	+ 294	- 1592	- 684	+ 929	+ 1042
$\text{cis-Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})((\text{S})\text{-ala})] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	- 266	+ 188	- 1532	- 585	- 1043	+ 737	- 6008	- 2294

Tableau 3. (suite)

	$[\alpha]_{365}$	$[\alpha]_{436}$	$[\alpha]_{546}$	$[\alpha]_{578}$	$[\phi]_{365}$	$[\phi]_{436}$	$[\phi]_{546}$	$[\phi]_{578}$
* trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-phenala)] 1 H ₂ O	- 136	- 325	+ 173	+ 143	- 615	- 1470	+ 782	+ 647
* cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-phenala)] 2 H ₂ O	- 25	+ 18	- 1446	- 415	+ 239	+ 126	- 5155	- 1220
* trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-phenala)] 2 H ₂ O	- 353	- 58	- 168	+ 2	- 1675	- 275	- 797	- 10
* cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-phenala)] 2 H ₂ O	- 323	+ 7	- 895	- 336	- 1518	+ 31	- 4206	- 1579
* trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-leu)] 1,5 H ₂ O	- 338	- 738	- 577	+ 363	- 1437	- 3139	+ 2454	+ 1544
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-leu)] 2 H ₂ O	- 36	- 22	- 1540	- 402	- 157	- 96	+ 6718	- 1754
* trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-leu)] 2 H ₂ O	- 442	- 188	+ 44	+ 224	- 1930	- 921	+ 646	+ 978
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-leu)] 0,5 H ₂ O	- 319	+ 69	- 1308	- 541	- 1365	+ 295	- 5598	- 2315
* trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-ser)] 2 H ₂ O	- 450	- 819	+ 680	+ 390	- 1845	- 3358	+ 2788	+ 1599
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-ser)] 1 H ₂ O	- 63	+ 47	- 1781	- 497	- 247	+ 185	- 7017	- 1958
* trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-ser)] 2 H ₂ O	- 396	- 75	+ 123	+ 209	- 1627	- 308	+ 506	+ 859
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-ser)] 1 H ₂ O	- 327	+ 110	- 1275	- 542	- 1285	+ 432	- 5010	- 2130

* Indique la présence de NaCl

Tableau 4. Valeurs des $\epsilon_{\max}$ (spectres visibles). Valeurs extrêmes de $\Delta\epsilon$ (spectres CD)

	$\epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}$ [nm]	$\Delta\epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}$ [nm]	$\Delta\epsilon$	λ [nm]
trans-Na[Co((S)-AMA)(gly)] 2 H ₂ O	143	504	+1,15	519		
cis-Na[Co((S)-AMA)(gly)] 2 H ₂ O	155	546	+2,09	582	-0,80	495
trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-val)] 3 H ₂ O	157	505	+1,73	507		
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-val)] 2 H ₂ O	171	546	+2,71	582	-0,53	490
trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-val)] 2 H ₂ O	159	505	+0,90	528		
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-val)]	152	546	+1,66	583	-0,70	490
trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-ala)] 2 H ₂ O	143	506	+1,48	508		
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-ala)] 3,5 H ₂ O	169	545	+2,43	578	-0,76	490
trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-ala)]	142	506	+1,30	525		
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-ala)] 2 H ₂ O	162	546	+1,97	580	-0,85	490

Tableau 4. (suite)

	$\epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}$ [nm]	$\Delta\epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}$ [nm]	$\Delta\epsilon$	λ [nm]
trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-phenala)] 1 H ₂ O	148	505	+1,14	508		
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-phenala)] 2 H ₂ O	154	543	+2,12	580	-0,46	487
trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-phenala)] 2 H ₂ O	155	506	+0,64	540		
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-phenala)] 2 H ₂ O	161	546	+1,81	580	-0,63	485
trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-leu)] 1,5 H ₂ O	160	506	+1,77	505		
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-leu)] 2 H ₂ O	172	546	+2,58	578	-0,70	485
trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-leu)] 2 H ₂ O	164	505	+0,98	525		
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-leu)] 1,5 H ₂ O	156	546	+1,85	578	-0,74	487
trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-ser)] 2 H ₂ O	160	505	+1,80	508		
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-ser)] 1 H ₂ O	166	543	+2,56	580	-0,77	496
trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-ser)] 2 H ₂ O	158	505	+0,91	530		
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-ser)] 1 H ₂ O	159	543	+1,73	584	-0,60	487

Tableau 5. Poids moléculaires des complexes mixtes.

(PM_{calculé} et PM_{trouvé})

	PM _{calc}	PM _{tr}
trans-Na[Co((S)-AMA)(gly)] 2 H ₂ O	380,12	370,11
cis-Na[Co((S)-AMA)(gly)] 2 H ₂ O	380,12	370,11
trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-val)] 3 H ₂ O	440,21	443,45
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-val)] 2 H ₂ O	422,20	424,25
trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-val)] 2 H ₂ O	422,20	426,42
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-val)]	386,17	385,63
trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-ala)] 2 H ₂ O	394,14	399,93
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-ala)] 3,5 H ₂ O	421,15	422,82
trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-ala)]	358,11	354,50
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-ala)] 2 H ₂ O	394,14	392,17
trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-phenala)] 1 H ₂ O	452,23	449,39
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-phenala)] 2 H ₂ O	470,25	474,58
trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-phenala)] 2 H ₂ O	470,25	474,56
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-phenala)] 2 H ₂ O	470,25	475,62
trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-leu)] 1,5 H ₂ O	427,21	425,35
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-leu)] 2 H ₂ O	436,23	435,24
trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-leu)] 2 H ₂ O	436,23	436,57
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-leu)] 1,5 H ₂ O	427,21	427,91
trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-ser)] 2 H ₂ O	410,15	409,93
cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-ser)] 1 H ₂ O	392,13	396,39
trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-ser)] 2 H ₂ O	410,15	411,12
cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-ser)] 1 H ₂ O	392,13	393,13

Analyse élémentaire CHN de $\text{Na}[\text{Co}((S)\text{-AMA})(\text{gly})] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

Tableau 6

	Calculé [%]			Trouvé [%]		
	C	H	N	C	H	N
cis-	25,26	3,66	7,37	24,09	3,56	7,61
trans-	25,26	3,66	7,37	24,09	3,35	7,49

Spectres ORD de cis- et trans- $\text{Na}[\text{Co}((S)\text{-AMA})(\text{gly})] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$:

Figure 17

Rapport des quantités d'isomères

Tableau 7

AA	<u>Quantité de trans</u> Quantité de cis		AA
gly	0,73		gly
(R)-val	0,817	1,035	(S)-val
(R)-ala	0,682	1,020	(S)-ala
(R)-phenala	0,405	0,398	(S)-phenala
(R)-leu	0,762	1,085	(S)-leu
(R)-ser	0,777	0,756	(S)-ser

Ces résultats seront discutés de façon approfondie au chapitre 5 en regard de ceux obtenus à partir des titrations potentiométriques des complexes labiles.

FIGURE 6

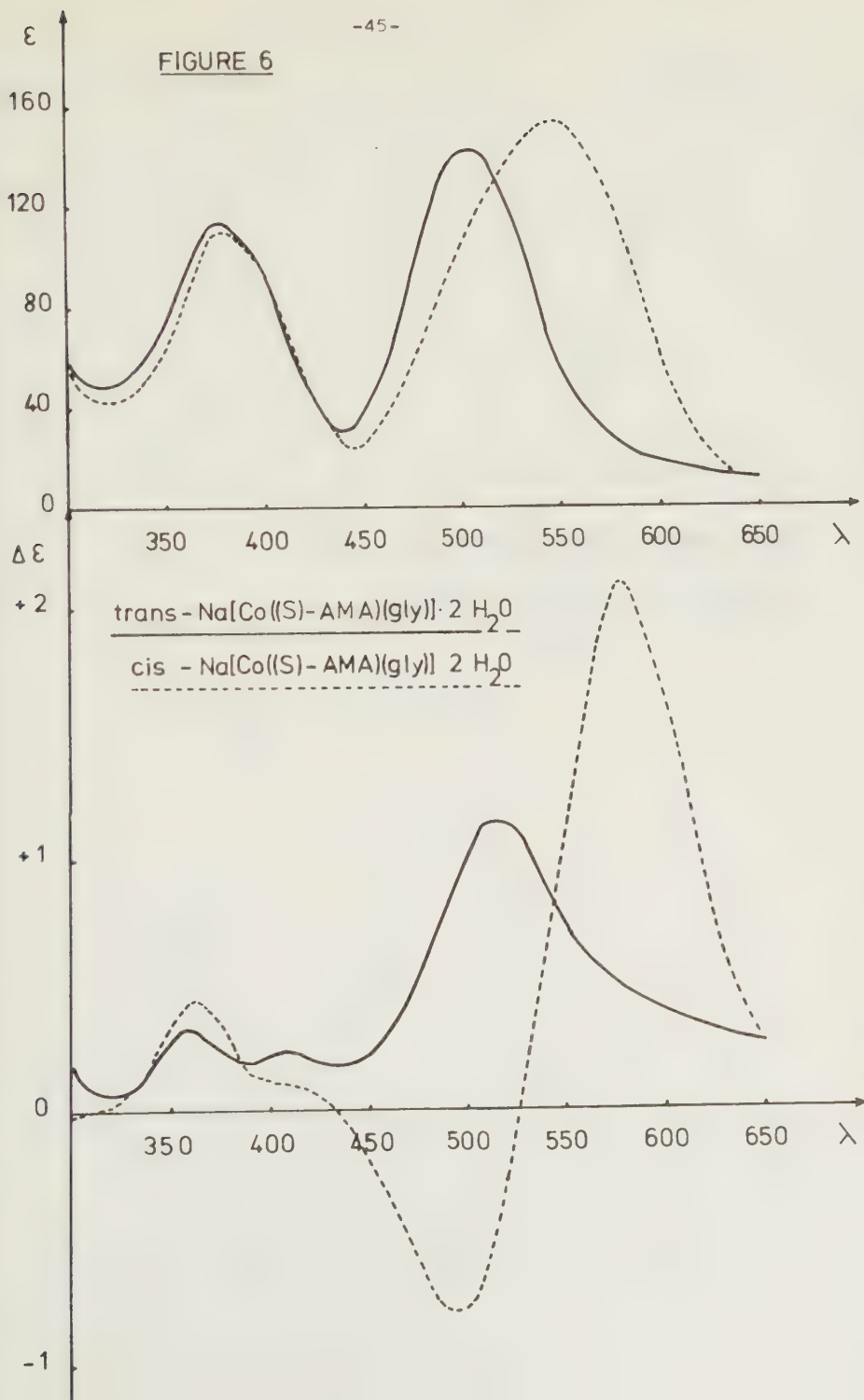


FIGURE 7

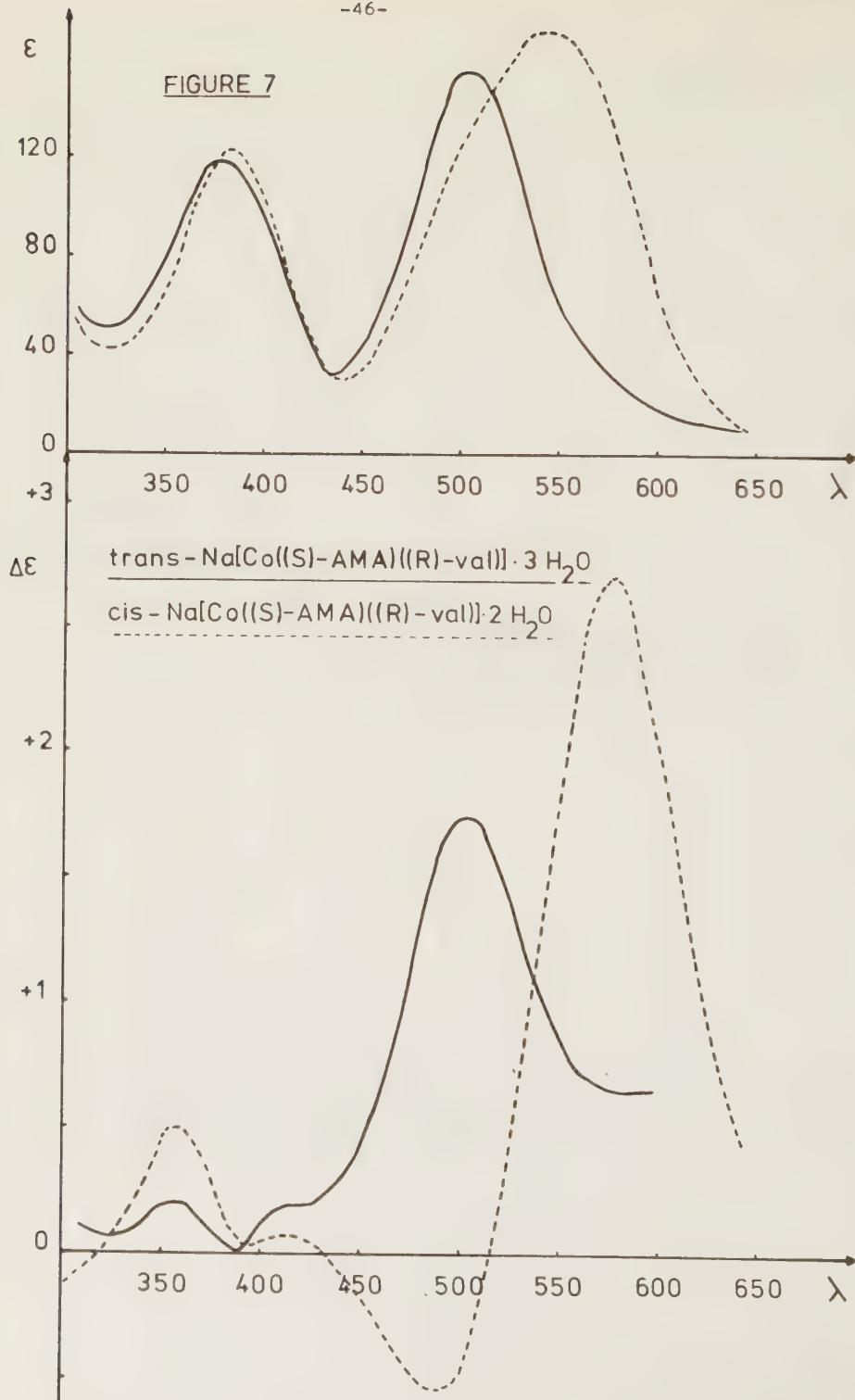


FIGURE 8

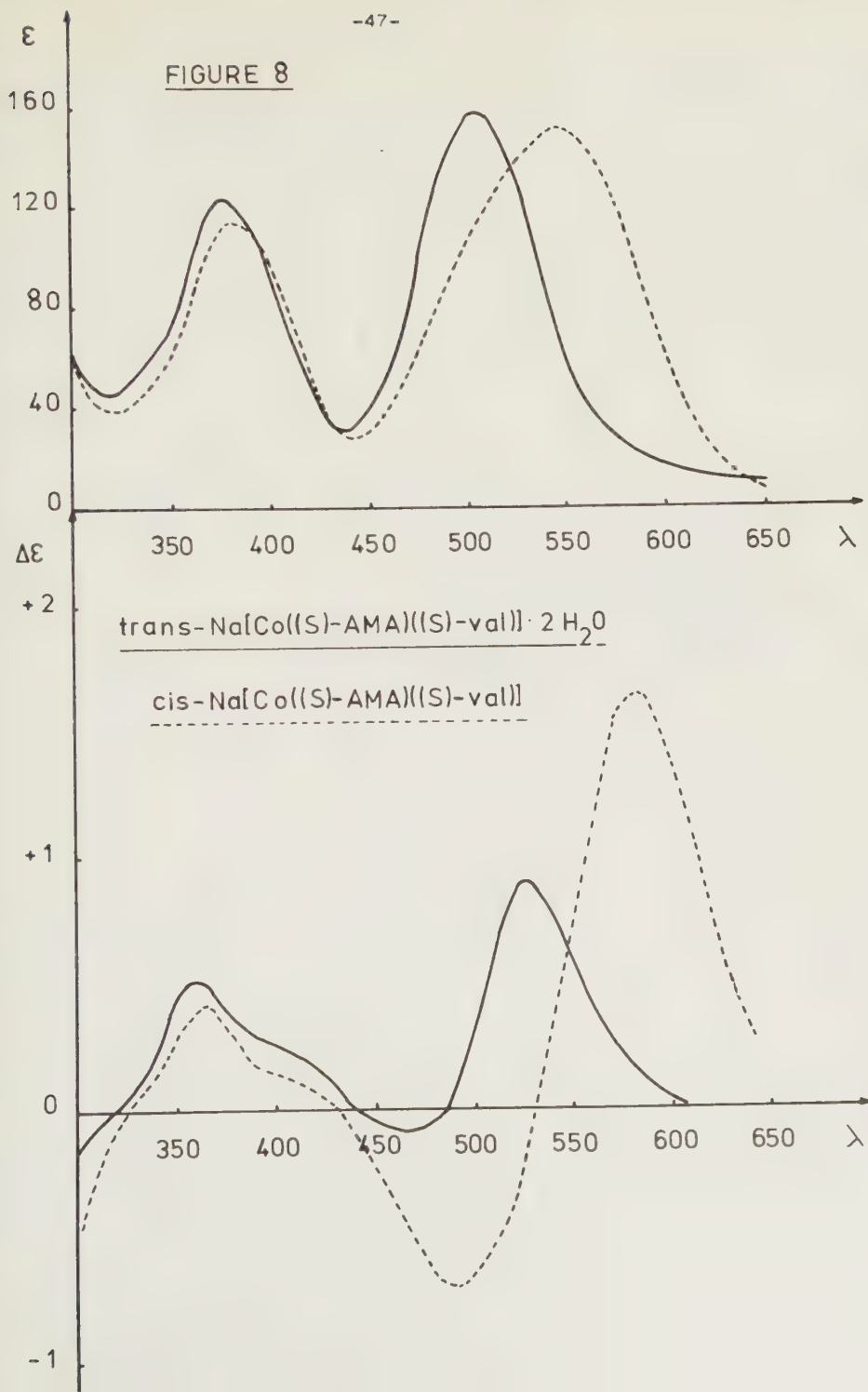


FIGURE 9

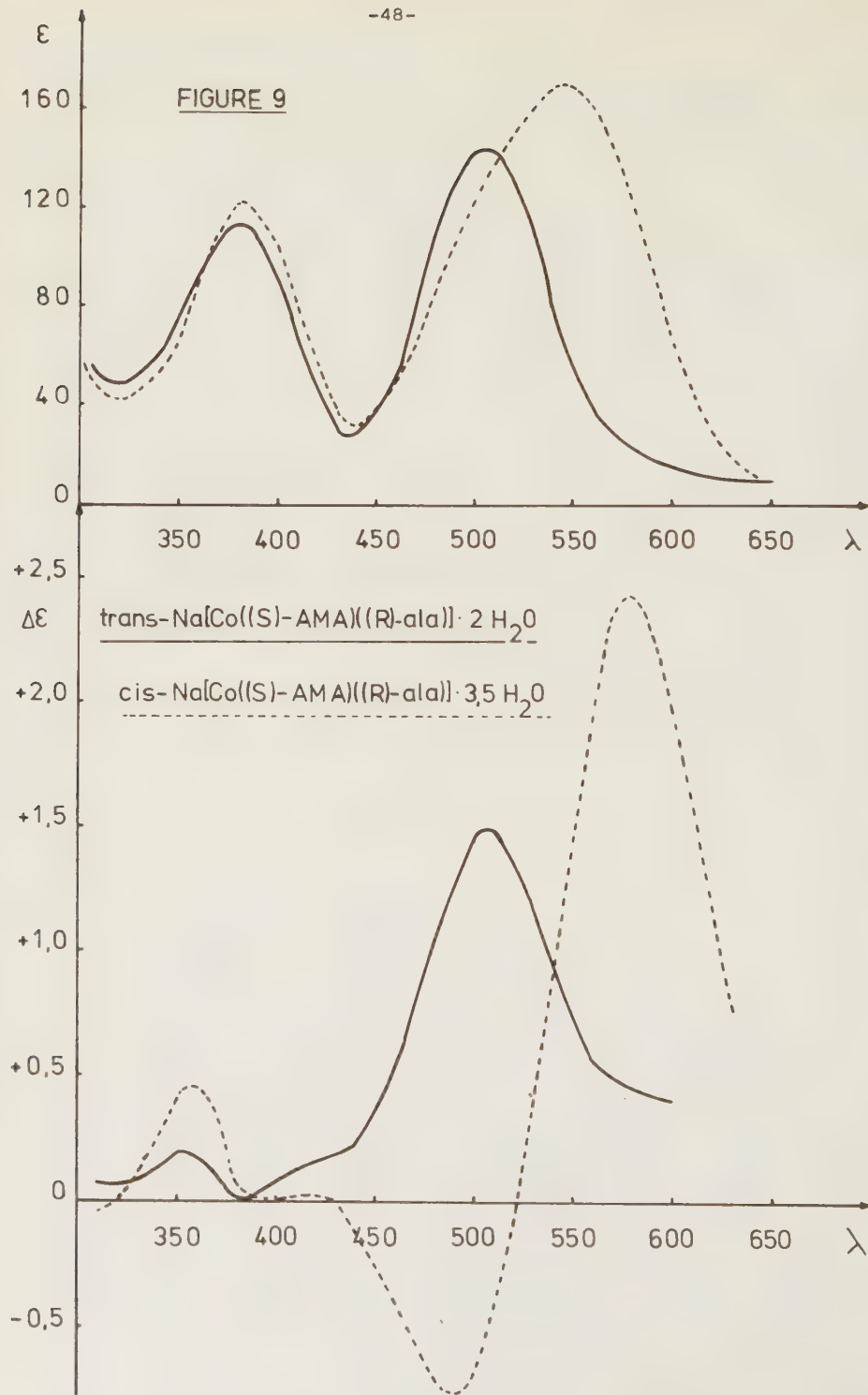


FIGURE 10

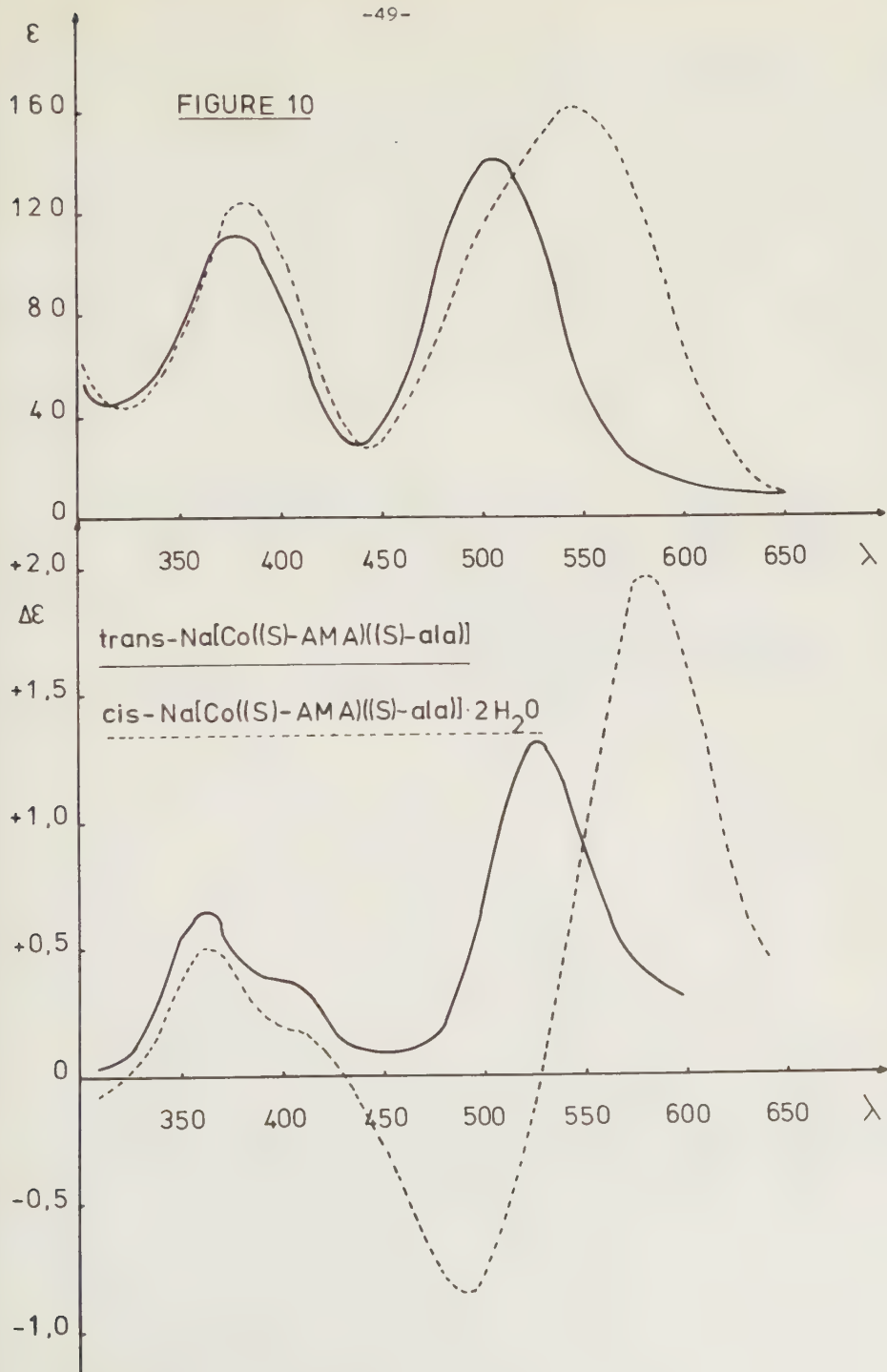


FIGURE 11

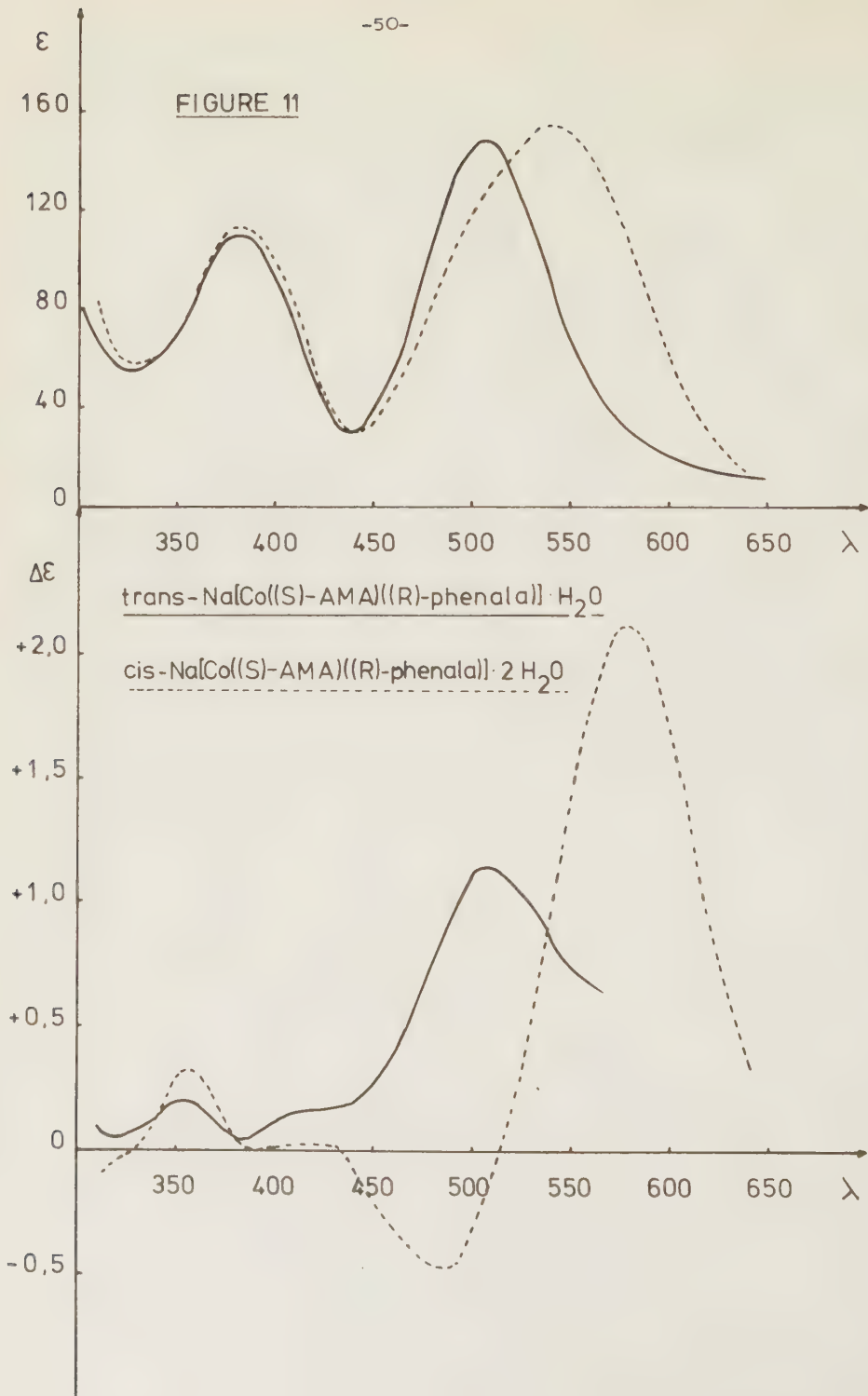


FIGURE 12

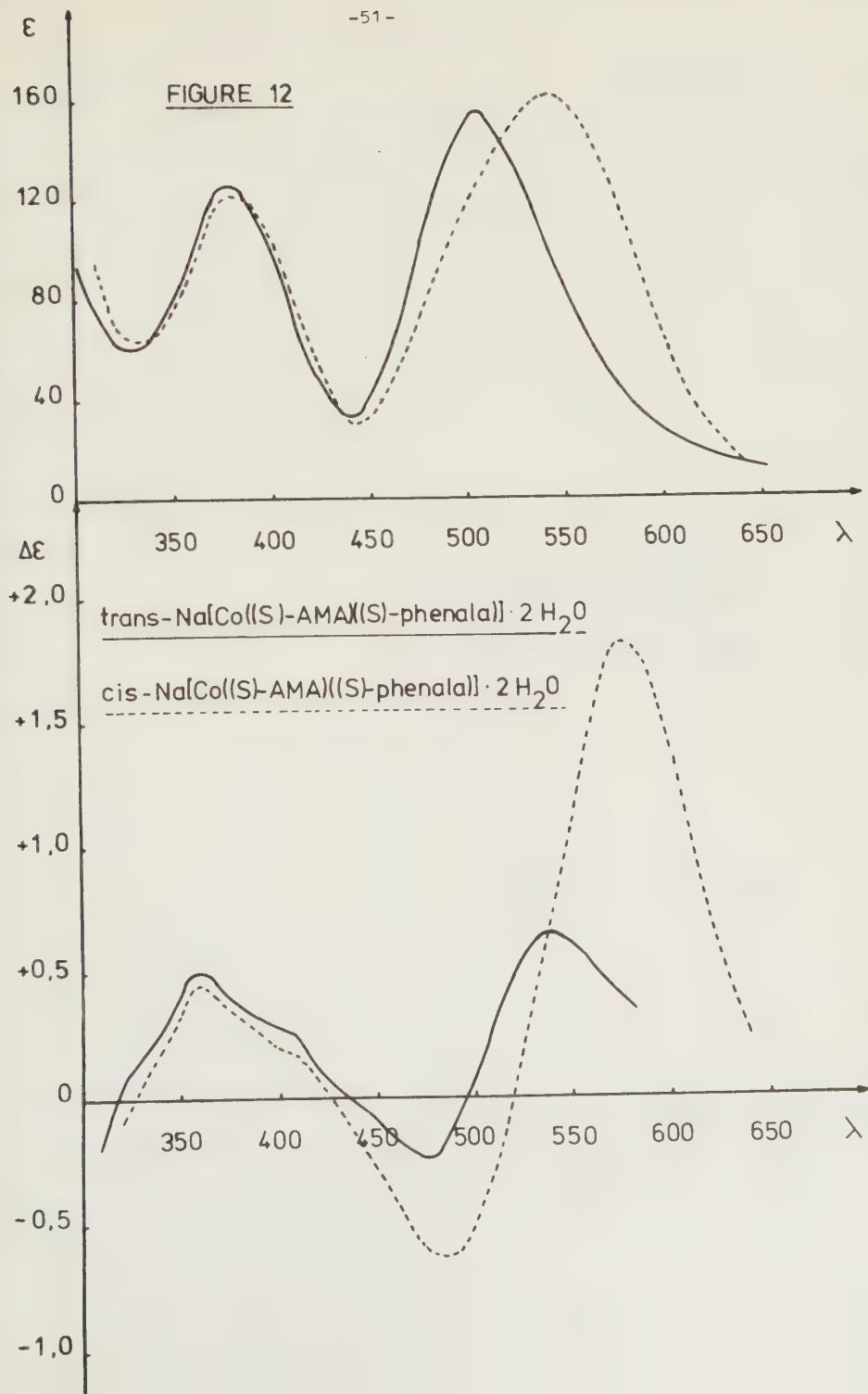


FIGURE 13

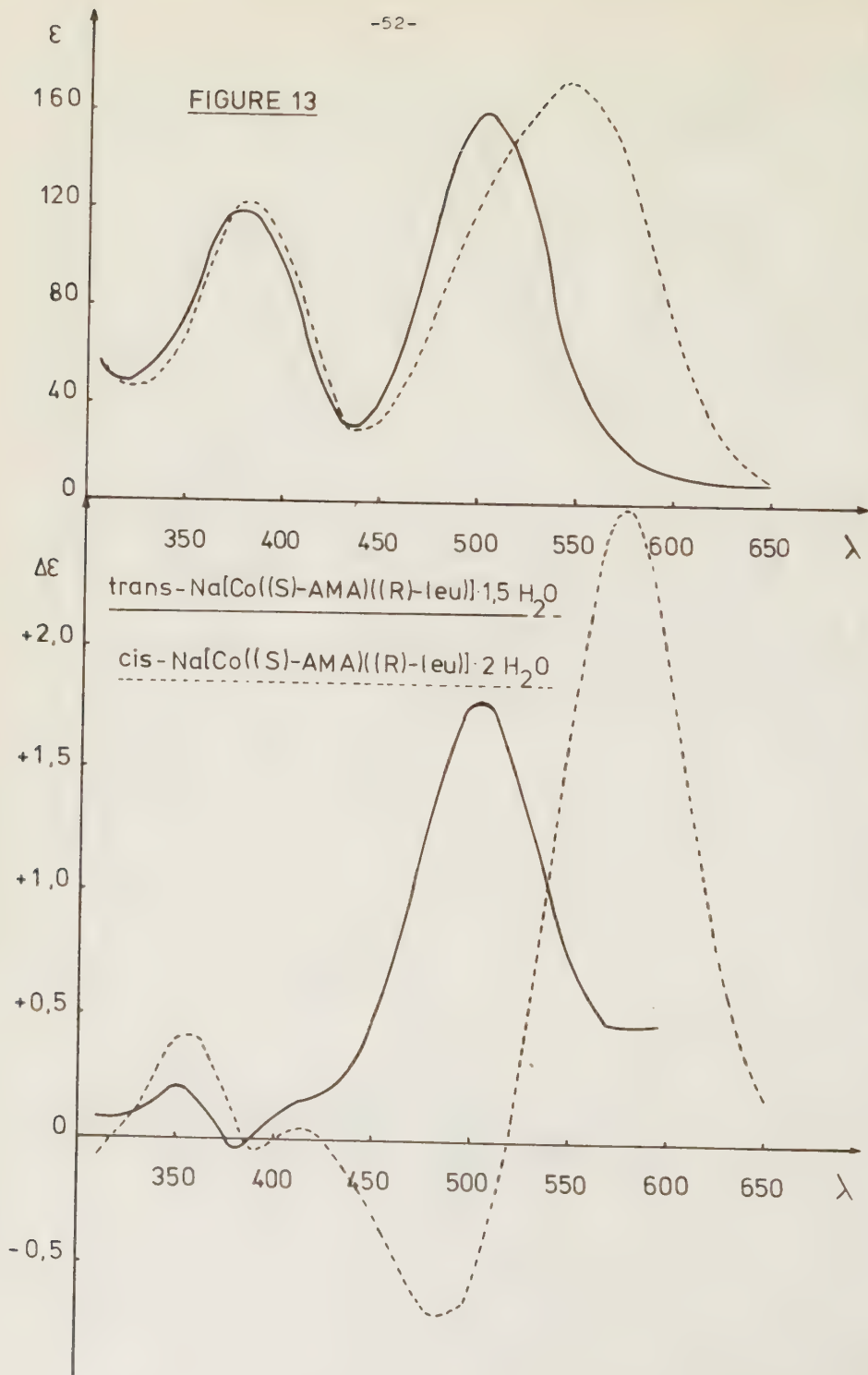


FIGURE 14

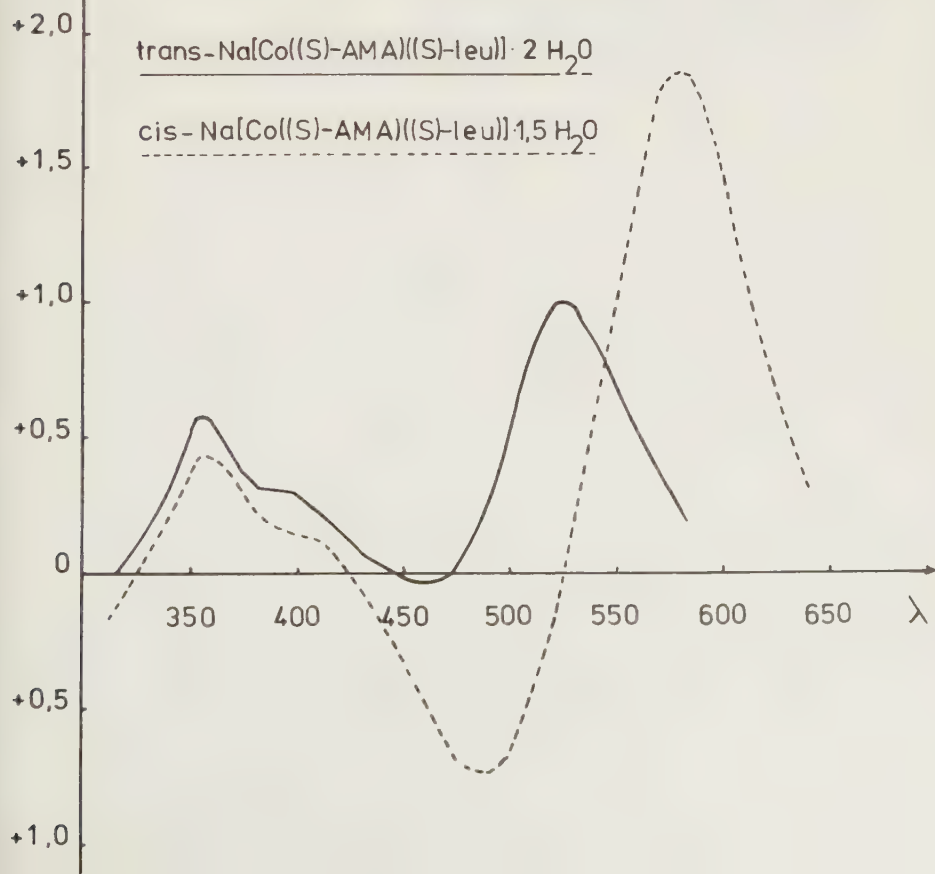
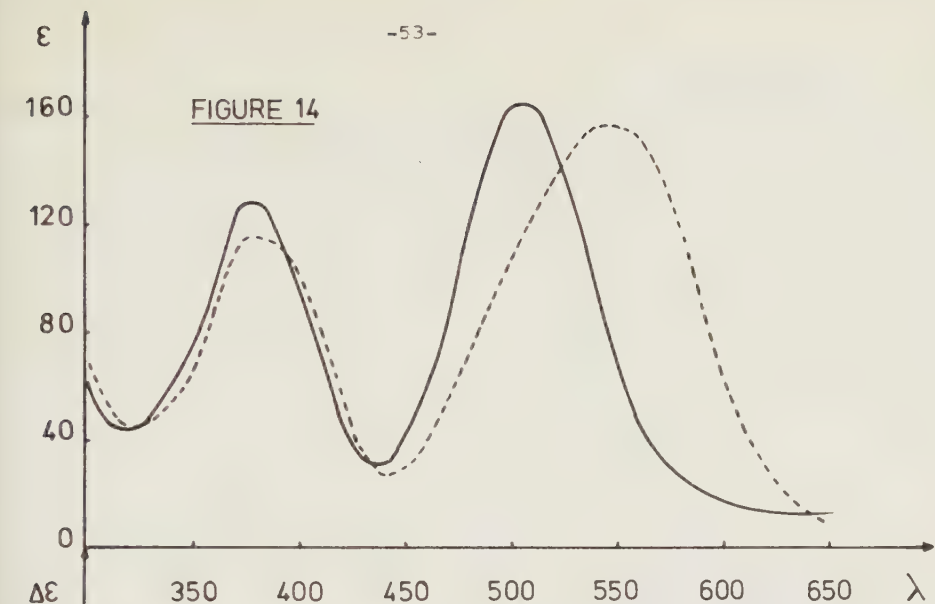


FIGURE 15

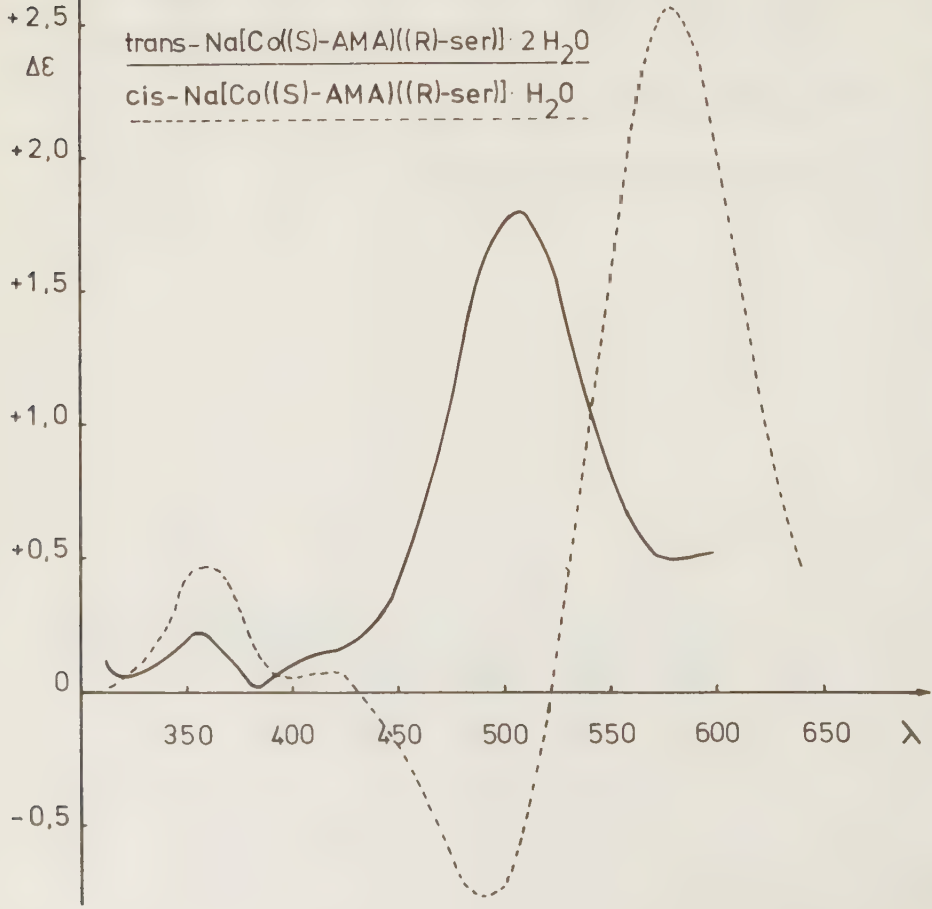
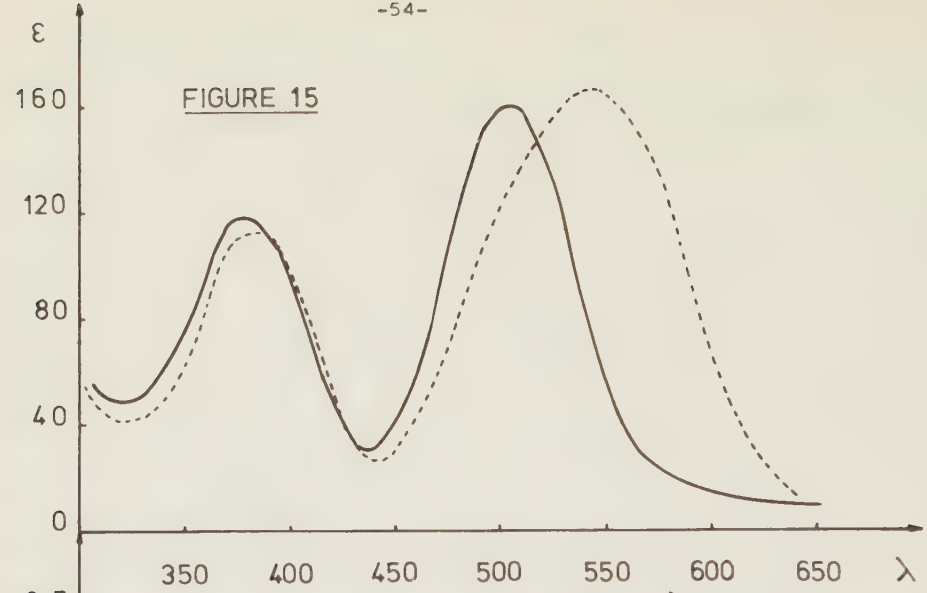
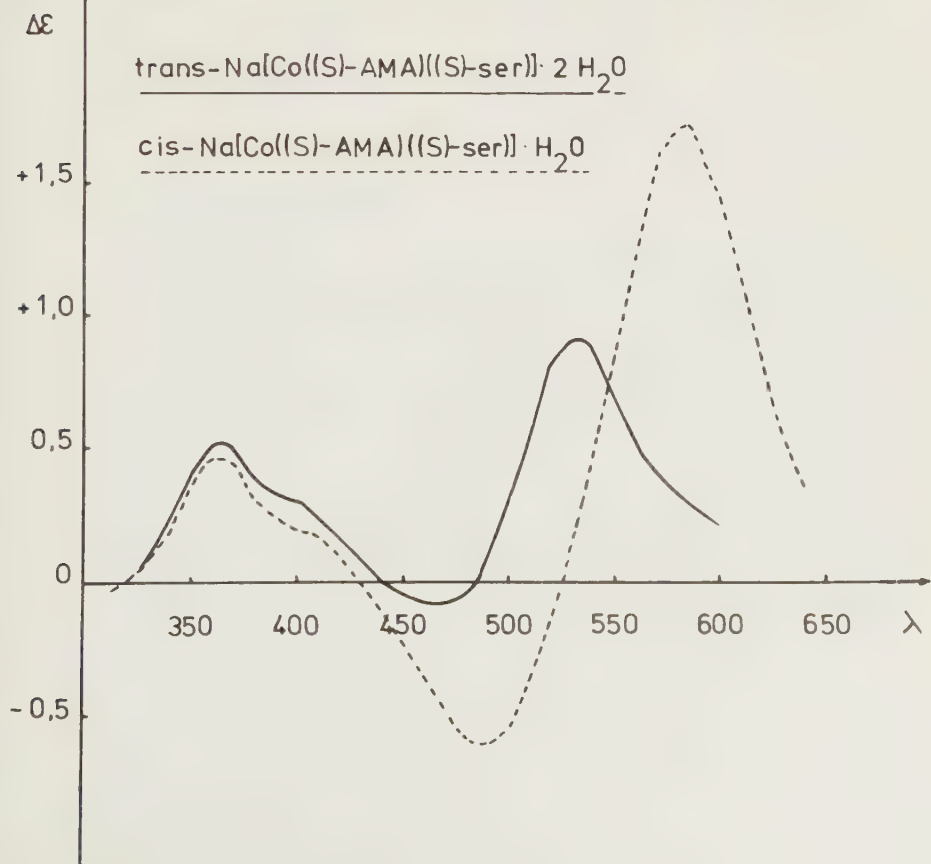
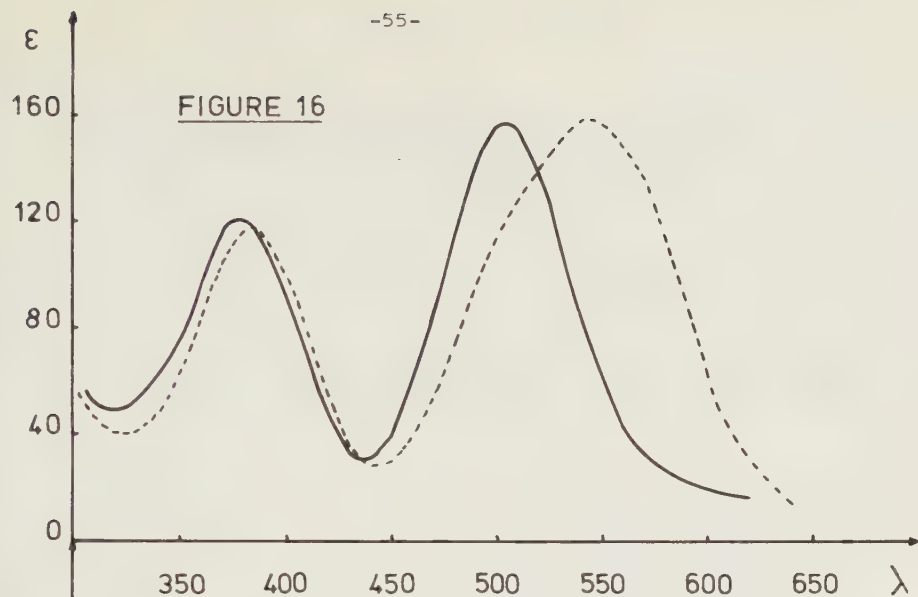


FIGURE 16



Calcul du rendement en complexes mixtes dans la synthèse de $\text{Na}[\text{Co}(\text{S})\text{-AMA}(\text{gly})] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

Nous sommes partis de 5 mmoles de chacun des constituants (Co^{III} , (S)-AMA et gly). Après la synthèse, nous avons fixé sur la colonne anionique la moitié de la solution, soit 2,5 mmoles. Les mesures des absorptions A des trois solutions des trois bandes sont représentées dans le tableau 8.

Tableau 8

Complexe	ballon jaugé [ml]	cuve [cm]	A	ϵ
trans N	500	4	0,63	143,4
cis N	250	4	1,87	154,6
bis	125	1	0,28	175,0

Quantités:

trans N : $5,49 \cdot 10^{-4}$ mole cis N : $7,56 \cdot 10^{-4}$ mole

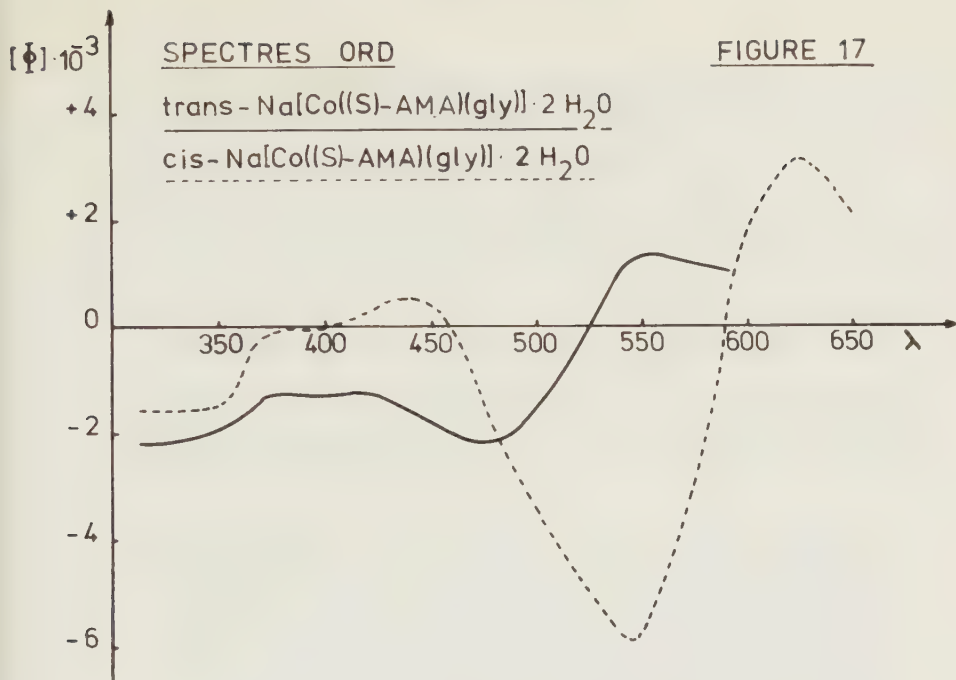
bis : $2,0 \cdot 10^{-4}$ mole

Quantité totale obtenue: $15,05 \cdot 10^{-4}$ mole

<u>Pourcentages:</u>	trans N	36,48 %
	cis N	50,23 %
	bis	<u>13,29 %</u>
		100,00 %

Quantité totale en produits mixtes : $1,305 \cdot 10^{-3}$ mole

Rendement en complexes mixtes : 52,2 %



3.8 Premières conclusions

Deux des quatre isomères possibles (sauf dans un cas bien particulier que nous discuterons) sont formés. L'un est rouge, l'autre violet. Ils correspondent respectivement à un composé trans et à un composé cis. Ils sont partiellement interconvertibles. Nous avons montré au chapitre 2 que deux paires (I)-(VI) et (II)-(V) pouvaient être obtenues théoriquement. Les chapitres suivants tenteront de répondre aux questions:

- A) Quelle est la paire obtenue ? (Chapitre 4)
- B) Par quel mécanisme se fait l'interconversion ? (Chapitre 6)

CHAPITRE 4 - DETERMINATION DE LA CONFIGURATION ABSOLUE
DES COMPLEXES MIXTES $\text{cis-Na[Co((S)-AMA)(AA)]}$
 $\times \text{H}_2\text{O}$ ET $\text{trans-Na[Co((S)-AMA)(AA)]} \times \text{H}_2\text{O}$
ESSAIS DE DETERMINATION DE LA CONFIGURATION
ABSOLUE DU COMPLEXE $\text{Na}_3[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})_2] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$

4.1 Introduction

Ne connaissant aucun complexe de ligand tétradenté bifurqué coordonné au cobalt(III), il est évidemment difficile de déterminer d'emblée la configuration absolue de nos complexes.

Nous devons utiliser tous les renseignements que nous possédons : ceux obtenus lors de nos mesures spectrales (UV, visible, NMR, ORD et CD) et ceux obtenus par d'autres chimistes, dans des complexes possédant des éléments que nous retrouvons dans la structure de nos produits. Puis nous procéderons à des comparaisons et à des déductions.

Logiquement, deux sources principales de renseignements nous sont offertes : - Complexes mixtes $\text{Co}^{\text{III}}\text{AB}$ où A est un ligand tétradenté et B un ligand bidenté
- Complexes de Co^{III} possédant une ou deux unités (S)-asp dans leur première sphère de coordination.

Il est évident que nous ne passerons pas en revue lors de cette discussion toutes les tentatives qui ont été faites afin de déterminer la configuration absolue de nos complexes. Nous citerons au passage les points importants pouvant éventuellement être développés par la suite.

4.2 Analyse des spectres de dichroïsme circulaire

Dans les complexes, on peut distinguer quatre types d'éléments chiraux :

- 1) Configuration absolue d'une entité de coordination avec arrangement chiral des cycles de chélation
- 2) Conformation d'un cycle simple de chélation
- 3) Atomes asymétriques portés par le ligand
- 4) Molécule de ligand optiquement active.

Dans notre exemple, nous trouvons ces quatre éléments chiraux.

- 1) est représenté par deux cycles de chélation au moins, contenus dans la coordination du ligand principal. La non-planarité d'un des cycles illustre 2). Dans notre cas, il est possible que le cycle N-acétato soit non planaire; de même, le ligand secondaire peut adopter une position non planaire, à cause de la présence du ligand principal.
- 3) Un ou deux atomes asymétriques sont portés par les ligands (Deux ou trois atomes asymétriques sont présents dans les complexes).
- 4) Le ligand principal (et parfois le ligand secondaire) sont optiquement actifs.

Si l'on sait que l'activité optique n'est qu'une conséquence de la chiralité, chacun des éléments cités ci-dessus a sa contribution dans la mesure du spectre de dichroïsme circulaire.

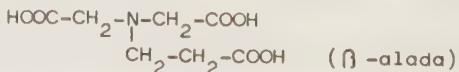
Le seul effet sur le spectre CD que nous pouvons attribuer avec une certaine facilité est la contribution de l'effet vicinal de l'acide aminé optiquement actif R ou S, connaissant le spectre du complexe possédant la glycine comme acide aminé.

Les spectres de dichroïsme circulaire sont situés dans la région de la première ou de la deuxième bande d'absorption d'une transition permise d-d.

Dans la synthèse des isomères de ((S)- ou (R)-alaninate,N,N-diacétato)(aminoacidato)cobalt(III), SHIMURA et al. [50] obtiennent pour la glycine et la (S)-alanine un produit cis et un produit trans. Dans le cas de la (S)-proline, seul le produit trans N est obtenu. Cependant, avant l'introduction de l'acide aminé, trois arrangements sont possibles (coordination symétrique du ligand et mélange racémique des antipodes optiques) pour le complexe $[Co(Ligand)(H_2O)_2]$. L'analyse NMR révèle la présence d'un seul produit; de même, aucune séparation chromatographique à partir du cis N et du trans N n'est possible.

Les spectres CD ne font que montrer que pour AA = (S)-ala, la courbe CD observée est considérablement déplacée par rapport à celle calculée à partir de AA = gly, ce qui laisserait sous-entendre une configuration différente dans ce cas-là seulement. Les auteurs de ce travail concluent donc à une forte stéréospécificité du fait que sur 6 isomères possibles, seuls deux sont formés (un seul dans le cas de la proline) mais ne peuvent déterminer la configuration absolue des complexes. Dans ce cas, nous ne trouvons que l'addition de deux contributions vicinales dans l'apparition du dichroïsme circulaire.

Dans les complexes (β -alanine,N,N-diacétato)(α -amino-carboxylato)cobalt(III), (AA = gly, (S)-ala, (S)-pro) [40], le ligand principal



peut adopter les mêmes arrangements de base que ceux cités plus hauts, mais on supprime ici un élément chiral vis-à-vis de l'exemple précédent.

Les proportions d'isomères des complexes mixtes cis N et trans N varient selon le mode de synthèse. De plus, par cristallisation fractionnée ou en utilisant des agents dédoublants, une séparation a pu être faite à partir des solutions contenant le mélange de complexes cis N ou trans N.

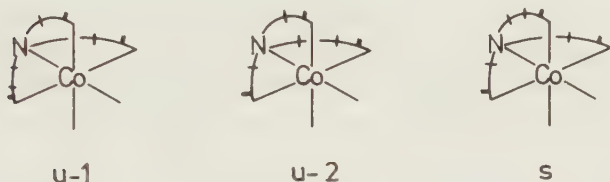


Figure 18

L'activité optique des isomères u (antipodes optiques) (u = unsymmetrical - non symétrique) est due à l'arrangement des cycles de chélation de β -alada. Il en résulte que dans les isomères u, l'activité optique est due à l'acide aminé optiquement actif et à l'arrangement chiral de β -alada. Dans l'isomère s, seul le ligand bidenté contribue à l'activité optique.

Par comparaison des spectres NMR, SHIMURA et al. assignent l'arrangement configurationnel de tous les complexes présents, en se basant sur la symétrie ou la non symétrie de ceux-ci. L'une des règles employées pour l'assignation d'une "géométrie" en fonction des signaux du spectre NMR est celle de SUDMEIER et al. [54] que nous formulerons ci-dessous, car elle nous permettra de déterminer la configuration absolue de nos complexes.

Les contributions des agents chiraux sont additives dans la région de la bande d'absorption correspondant à une transition d-d permise. Dans le cas où le ligand principal est l'acide nitrilotriacétique [52], seul l'effet vicinal est observé.

Dans les articles commentés ci-dessus [50] et [40], il est possible d'utiliser la règle d'additivité, mais au stade actuel de nos connaissances, il n'est pas encore possible d'attribuer à chaque agent chiral sa contribution au dichroïsme circulaire, du fait de la complexité de notre système. Il n'est pas non plus possible d'attribuer aux cycles de chélation une conformation, en accord avec les règles établies dans l'article [51], la bifurcation n'en permettant pas l'application, ni de relier ces "conformations" aux signes de l'effet Cotton.

4.3 Analyse des spectres NMR et détermination des configurations absolues

La règle de SUDMEIER, employée par SHIMURA et al. avec les complexes $[\text{Co}(\beta\text{-alada})(\text{AA})]^-$ est la suivante :

Dans les complexes aminopolycarboxylates, la magnitude des constantes de couplage des protons N-acétates géminaux est d'environ 16 Hz pour les cycles de chélation situés dans le plan contenant le métal et les deux azotes en trans et d'environ 18 Hz pour les cycles de chélation situés hors du plan précité.

SUDMEIER, SENZEL et BLACKMER ont appliqué cette méthode avec succès dans le cas de $[\text{Co}(\text{PDTA})]^-$ et $[\text{Co}(\text{EDTA})]^-$, connaissant les configurations absolues de ces ions complexes, dans l'assignation des signaux des protons des groupes glycinates.

Dans notre exemple, il s'agit simplement de déterminer si le groupe N-acétato coordonne dans le plan (N^*CoO_5) ou non. L'unité asp étant obligatoirement fixée en position faciale, c'est la seule inconnue subsistant dans la détermination de la configuration absolue.

Les spectres NMR des produits suivants ont été mesurés :

*cis-Na[Co((S)-AMA)(gly)]
 *trans-Na[Co((S)-AMA)(gly)]
 *cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-leu)]
 *trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-leu)]
 cis-Na[Co((S)-AMA)((S)-leu)]
 trans-Na[Co((S)-AMA)((S)-leu)]

Les spectres cis-(R)-leu et cis-(S)-leu d'une part, trans-(R)-leu et trans-(S)-leu d'autre part étant identiques, seul un des deux spectres est représenté*.

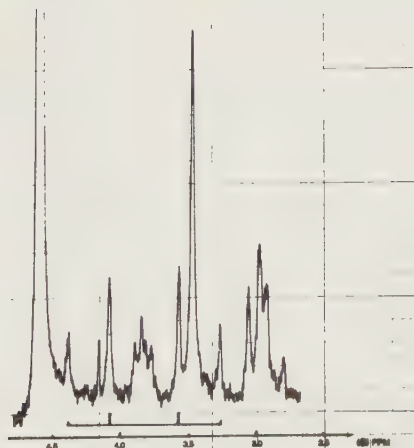


Figure 19

cis-Na[Co((S)-AMA)(gly)]

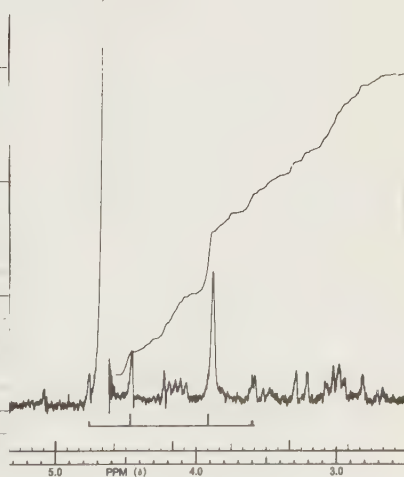


Figure 20

trans-Na[Co((S)-AMA)(gly)]

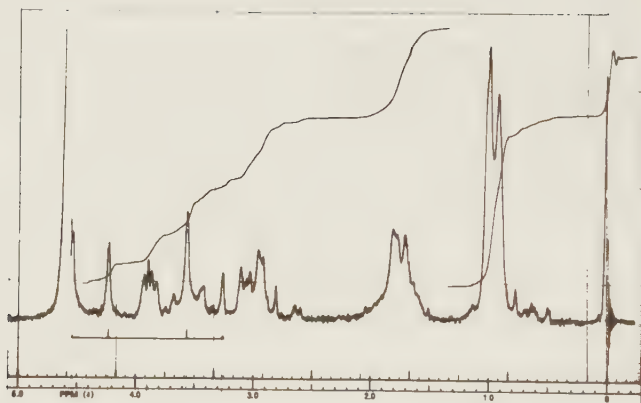


Figure 21

$\text{cis-Na[Co((S)-AMA)((R)-leu)]}$

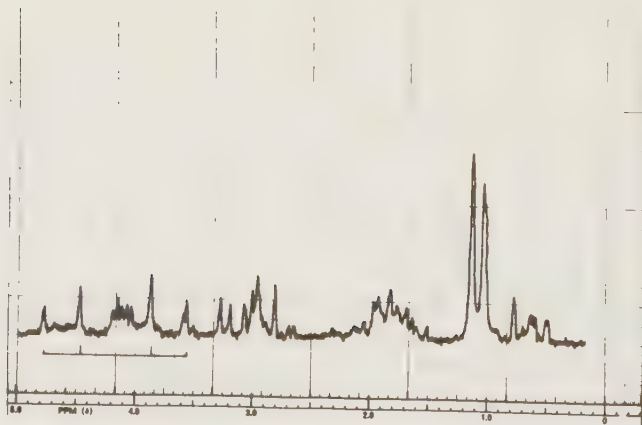


Figure 22

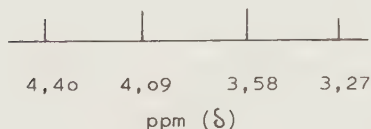
$\text{trans-Na[Co((S)-AMA)((R)-leu)]}$

Si dans le spectre de $\text{trans-Na[Co((S)-AMA)(gly)]}$ l'un des signaux du deuxième couple du système AB est masqué par le signal des protons méthyléniques de la glycine, il n'en est plus de même pour le cis, ni dans le trans lorsque l'acide aminé est la (R)- ou (S)-leucine. Dans tous les cas, la constante de couplage est d'environ 18 Hz, entraînant la certitude que le groupe $\text{N-CH}_2\text{-COO}^-$ coordonne hors du plan précité.

Tableau 9. Déplacements chimiques et constantes de couplage des protons méthyléniques du reste acétate

Complexes	δ_A (ppm)	δ_B (ppm)	Constantes de couplage [Hz]
cis-gly	4,22	3,46	18,3
trans-gly	4,59	3,94	18,3
cis-(R)-leu	4,32	3,48	18,4
trans-(R)-leu	4,54	3,81	18,5
cis-(S)-leu	4,30	3,50	18,5
trans-(S)-leu	4,54	3,81	18,4

Assignation des protons aux différents signaux; exemple du $\text{cis-Na[Co((S)-AMA)(gly)]}$



Système AB; correspond aux protons méthyléniques du groupe N-acétate du ligand principal.

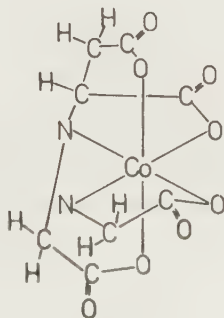


Figure 23

Aux environs de 3,4 ppm, protons méthyléniques de la glycine.

Aux environs de 3 ppm, système ABX. Correspond respectivement aux deux protons portés par le C du cycle à six membres et au proton porté par le C asymétrique.

Travaillant dans D_2O , les trois protons portés par les N ont été échangés et n'apparaissent donc plus.

Le signal des protons méthyléniques de la glycine est déplacé vers 3,9 ppm dans le cas de l'isomère trans. Ce déplacement est également observé chez SHIMURA [40]. Le signal n'apparaît plus dans le cas où l'acide aminé est la leucine.

Il est dès lors possible d'attribuer la configuration absolue de nos complexes. Nous avons les ions complexes

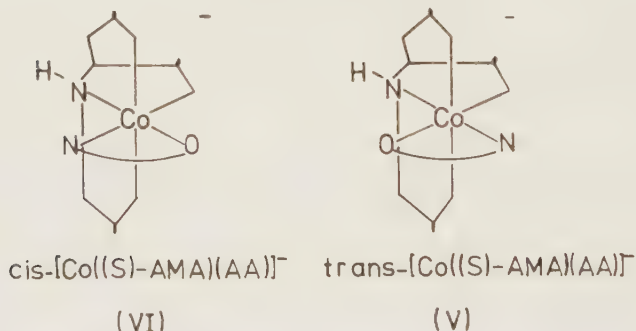


Figure 24 .

correspondant aux formes (VI) et (V) définies au chapitre 2. Ce sont les configurations qui présentent le moins de tensions. De plus, l'arrangement facial est favorisé lorsque deux cycles de chélation à cinq membres d'une sous-unité sont présents, les groupes terminaux étant des groupes carboxylates.

Cette argumentation est encore appuyée par le fait que les complexes ayant un cycle à cinq membres et un cycle à six membres dans le même plan sont plus stables que ceux ayant deux cycles à cinq membres dans le même plan. (Dans notre exemple, l'arrangement des cycles est déformé à cause de la bifurcation et ne permet pas une coplanarité et une perpendicularité parfaites des cycles).

Les différences de stabilité entre les formes (I) et (V) d'une part et (II) et (VI) d'autre part sont donc suffisantes pour que nous puissions obtenir une stéréosélectivité quasi complète. Cependant, les stabilités des composés (V) et (VI) sont suffisamment proches pour que les deux formes puissent exister.

Il n'est pas possible d'attribuer au Co^{III} une configuration absolue Δ ou Λ définissant une hélicité, les règles usuelles n'étant pas applicables dans notre exemple à cause de la bifurcation.

Remarque : Nous avons mentionné au début de ce chapitre qu'une étude des complexes contenant l'unité asp dans l'un de ses ligands pouvait nous amener à déterminer également la configuration absolue de nos complexes.

La résolution de systèmes compliqués ne nous conduit à aucune certitude, même à l'aide de l'excellent article de LEGG et NEAL [55], qui, afin de déterminer la structure absolue d'un nouveau complexe, passe en revue les différentes contributions au dichroïsme circulaire des complexes contenant l'unité asp.

4.4 Conclusions

A la fin du chapitre 3, nous posions cette question : Quelle est la paire obtenue ? [(I)-(VI) ou (II)-(V) ? En sous-entendant une interconversion possible par un mécanisme twist d'une forme trans à une forme cis par changement de la configuration absolue de l'azote].

Nous devons maintenant constater que nous avons obtenu un des complexes de chacune des deux paires et que l'isomérisation cis-trans ne se fait pas par un mécanisme twist.

4.5 Essais de détermination de la configuration absolue du complexe $\text{Na}_3[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})_2] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$

Le spectre NMR est simple. Il présente un système AB pour les protons méthyléniques du cycle N-acétate et un système ABX pour les protons méthyléniques du cycle à six membres et du proton porté par le carbone asymétrique. La symétrie dans la coordination des unités tridentées est prouvée par la simplicité du spectre. Le composé étant violet, la position des deux azotes est cis [50] [52] [53].

La constante de couplage du système AB est de 16,4 Hz. D'après la règle de SUDMEIER et al. [54], le cycle N-acétate doit se trouver dans le plan ($\text{N}^* \text{Co O}_5$). Nous proposons la structure absolue suivante, en fonction des stabilités respectives des cycles à cinq ou six membres:

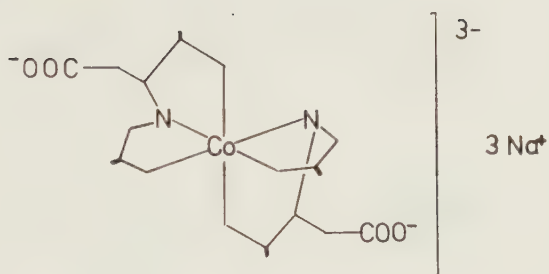


Figure 25

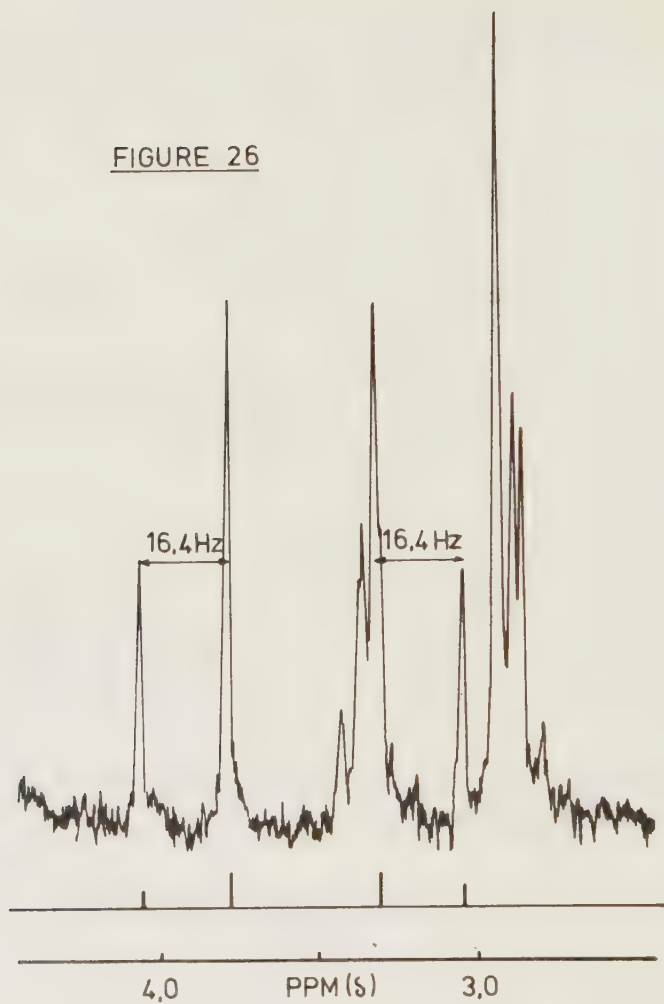
Une telle coordination nous permettrait de comprendre pourquoi il ne nous a pas été possible de comparer les rotations de $[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})_2]^{3-}$ avec celles de $[\text{Co}((\text{S})\text{-asp})_2]^-$.

Tableau 1o

Complexe	δ_A (ppm)	δ_B (ppm)	Constante de couplage [Hz]
$\text{Na}_3[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})_2]$	3,91	3,23	16,4

A la page suivante, nous représentons le spectre MNR de ce complexe (Figure 26).

FIGURE 26



CHAPITRE 5 - DETERMINATION DES CONSTANTES DE STABILITE DES COMPLEXES MIXTES LABILES DU TYPE MLAA

5.1 Introduction

La plupart des travaux faisant mention de la stéréosélectivité dans les complexes métalliques sont effectués à l'aide de complexes inertes de cobalt(III). Après séparation des isomères formés, il est aisé d'en calculer les rapports. Il n'en va pas de même pour les systèmes de complexes labiles où nous avons très souvent un mélange d'isomères. La mise en évidence de la stéréosélectivité doit être faite à l'aide de méthodes telles que la spectrophotométrie, la polarimétrie, la potentiométrie et la répartition liquide-liquide [9].

Le but du présent chapitre est de comparer les résultats obtenus dans la synthèse des complexes inertes avec ceux obtenus par titration potentiométrique des complexes labiles. Il est également de vérifier si l'absence apparente d'une différence de stabilité dans la formation de complexes mixtes optiquement actifs correspond à une absence de stéréosélectivité. Ou encore de déterminer si une différence de stabilité entraîne nécessairement une stéréosélectivité.

Lorsqu'il y a formation de complexes entre un métal M et un ligand AA optiquement actif, on peut s'attendre à ce que les différents complexes diastéréoisomères n'aient pas la même stabilité. Pour les ions bivalents de la première série des métaux de transition, dans très peu de cas la chélation stéréosélective des acides α -aminés optiquement actifs a été justifiée. J.H. RITSMA et al. [42] ne trouvèrent aucune stéréosélectivité dans les complexes de cuivre(II),

de cobalt(II) avec l'asparagine, la glutamine, l'acide aspartique et l'acide glutamique. GILLARD et al. [43] ont étudié les complexes de cuivre(II) avec l'alanine, la phénylalanine, la valine et la proline; les courbes de titration étaient superposables et n'indiquaient, selon eux, aucune stéréosélectivité. De même SIMEON et WEBER [44] ne trouvèrent aucune stéréosélectivité en étudiant les complexes de nickel(II), de cuivre(II), de zinc(II), de plomb(II) avec l'alanine et la phénylalanine. P.J. MORRIS et al. [45] conclurent qu'il n'y avait pas de stéréosélectivité dans la chélation des acides α -aminés bidentés avec les ions bivalents de la première série des métaux de transition. Le seul complexe mixte d'acide aminé présentant une stéréosélectivité était le complexe de cobalt(II)(histidine)₂. MAC DONALD et PHILLIPS [46] trouvèrent par résonance magnétique nucléaire que la forme MDL est stabilisée d'environ 0,32 kcal/mole par rapport aux formes ML₂ et MD₂; par méthode potentiométrique, RITSMA et al. [47] confirmèrent les résultats de MAC DONALD et PHILLIPS. Enfin, ANGELICI [13] [14], en étudiant des complexes mixtes de nickel(II) et de cuivre(II) avec des ligands tri- ou tétradentés (en particulier notre ligand (S)-AMA) et un acide aminé, trouva une différence dans les courbes de titration qu'il attribua à une stéréosélectivité.

Nous avons choisi pour métaux le cobalt(II), le nickel(II), le cuivre(II), le zinc(II), pour ligand principal l'acide aminopolycarboxylique (S)-AMA déjà décrit ainsi que l'acide (S)-aspartique, N,N-diacétique (S)-ADA (avec le cuivre(II) seulement), dont la synthèse figure au chapitre 8. Pour ligands secondaires, la série des acides aminés optiquement actifs : (R)- et (S)-ala; (R)- et (S)-val; (R)- et (S)-phénala; (R)- et (S)-leu; (R)- et (S)-ser.

5.2 Titration potentiométriques

Pour toutes les titrations, les concentrations C_L , C_M et C_{HA} sont identiques. Les quantités pesées sont de 0,3 mmole.

C_L : concentration en ligand principal

C_M : concentration en métal

C_{HA} : concentration en acide aminé (ligand second.)

N.B. Afin de simplifier la notation, dans ce chapitre nous désignerons par HA l'acide aminé et A l'acide aminé déprotoné. Nous avons volontairement omis les charges dans tous les calculs.

Préparation des solutions

Les sels pour analyses	$\left. \begin{array}{l} \text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{ H}_2\text{O} \\ \text{CoSO}_4 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O} \\ \text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O} \end{array} \right\}$	Merck SA
	$\text{NiSO}_4 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$	Riedel de Hden SA

ont été utilisés de la façon suivante dans la préparation des solutions d'ions métalliques :

Peser la quantité correspondant à 12,5 fois 0,3 mmole de sel, dissoudre avec de l'eau desionisée dégazée et amener à 125 ml dans un ballon jaugé. Pour chaque titration on prélève 10 ml.

Les acides aminés puriss. (Fluka SA Buchs SG) ont été utilisés pour la préparation des solutions des ligands secondaires : peser une quantité correspondant à 5 fois 0,3 mmole, dissoudre avec de l'eau et amener à 50 ml. Pour chaque titration on prélève 10 ml. Ces solutions d'acides aminés doivent être conservées au frigidaire.

Les titrations suivantes ont été effectuées :

- 1) Ligand principal seul
- 2) Métal + ligand principal
- 3) Métal + ligand principal + ligand secondaire R puis S

Pour toutes les titrations, le volume total de la solution dans la cellule potentiométrique est de 40 ml. Le potentiographe E 436 (Metrohm) ainsi qu'une électrode de verre combinée ont été employés pour la mesure du pH et l'enregistrement des courbes. L'électrode a été calibrée par utilisation d'une solution 0,05 M de biphtalate de potassium p.a.; pH = 4,005 à 25° C et d'une solution tampon à pH = 7,413 à 25° C (1,179 g KH_2PO_4 p.a. + 4,303 g Na_2HPO_4 p.a. par litre).

Les titrations ont été faites à 25° C, grâce à une circulation d'eau thermostatisée à travers la cellule de mesure, sous agitation constante.

Pour le cobalt(II), les titrations ont été effectuées sous atmosphère d'azote afin d'éliminer toute trace d'oxygène. L'azote est purifié par passage à travers un flacon-laveur contenant une solution de V^{2+} .

Dans chacune des séries de mesures avec le mélange M + L + AA, les titrations en présence de l'acide aminé S et de l'acide aminé R sont exécutées immédiatement l'une après l'autre. Certaines courbes, en présence de l'acide aminé S ou R ne sont pas superposables dans leur première partie; les mesures ont été refaites afin d'éviter tout risque d'erreur.

5.3 Equations - Calculs - Détermination des constantes d'équilibre

La formation de complexes mixtes labiles peut être représentée par le schéma d'équilibres suivant :



où M représente l'ion métallique bivalent

L le ligand principal

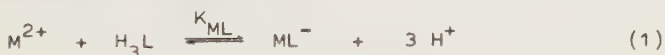
ML le complexe matriciel de base

A indique l'introduction d'un acide aminé optiquement actif

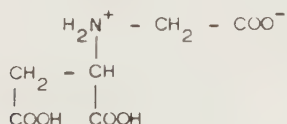
MLA est le complexe final formé.

Nous pouvons dissocier ce schéma en deux équilibres distincts :

Première phase :

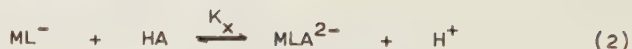


H_3L = ligand principal (S)-AMA

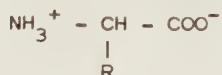


Nous admettons qu'au départ de la deuxième phase (équilibre avec l'acide aminé) tous les protons du premier équilibre (1) sont titrés, autrement dit que la formation du complexe ML^- est complète.

Deuxième phase :



HA = ligand secondaire, acide aminé R ou S



Nous pouvons établir le système d'équations suivant :

1. $K_x = \frac{[MLA]}{[ML][A]}$ Loi d'action de masse appliquée à la formation du complexe final; x représente la forme R ou S de l'acide aminé.
2. $[H] = [MLA] + [A] - C_b$ La quantité de base ajoutée, C_b est comptée à partir de 3 équivalents.
3. $C_M = [ML] + [MLA]$ Concentration totale en métal.
4. $C_{HA} = [MLA] + [HA] + [A]$ Concentration totale en ligand secondaire.
5. $K_{HA} = \frac{[A][H]}{[HA]}$ Constante de dissociation du ligand secondaire.

Inconnues : $[MLA]$; $[A]$; $[ML]$; $[HA]$: A éliminer
 K_x à déterminer

Connus : $[H]$; C_b ; K_{HA} ; C_M ; C_{HA}

De ce système de cinq équations on tire :

$$5'. \quad [HA] = \frac{[A][H]}{K_{HA}}$$

$$4'. \quad C_{HA} = [MLA] + \frac{[A][H]}{K_{HA}} + [A]$$

$$2'. \quad [MLA] = [H] + [A] + C_b$$

$$1'. \quad K_x = \frac{[H] - [A] + C_b}{[ML][A]}$$

$$3'. \quad C_M = [ML] + [H] - [A] + C_b$$

$$4''. \quad C_{HA} = [H] - [A] + C_b + \frac{[A][H]}{K_{HA}} + [A]$$

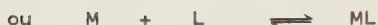
$$3''. \quad [ML] = C_M - [H] + [A] - C_b$$

$$1''. \quad K_x = \frac{[H] - [A] + C_b}{(C_M - [H] + [A] - C_b)[A]} \quad (3)$$

$$\text{de } 4'', \quad C_{HA} K_{HA} = [H]K_{HA} - [A]K_{HA} + C_b K_{HA} + [A][H] + [A]K_{HA}$$

$$\Rightarrow [A] = \frac{K_{HA}(C_{HA} - [H] - C_b)}{[H]} \quad (4)$$

Afin de justifier l'approximation consistant à négliger la première phase (formation du complexe ML) nous avons déterminé la constante de formation K_{ML} .



Nous obtenons un système de 7 équations à 7 inconnues :

$$1. \quad K_1 = \frac{[H_2L][H]}{[H_3L]} \Rightarrow [H_3L] = \frac{[H]^3[L]}{K_1 K_2 K_3} \quad 1'$$

$$2. \quad K_2 = \frac{[HL][H]}{[H_2L]} \Rightarrow [H_2L] = \frac{[H]^2[L]}{K_2 K_3} \quad 2'$$

$$3. \quad K_3 = \frac{[H][L]}{[HL]} \Rightarrow [HL] = \frac{[H][L]}{K_3} \quad 3'$$

$$4. \quad K_{ML} = \frac{[ML]}{[M][L]} \Rightarrow K_{ML} = \frac{[ML]}{(C_M - [ML])[L]} \quad 4'$$

↑

$$5. \quad C_M = [M] + [ML] \Rightarrow [M] = C_M - [ML] \quad 5'$$

$$6. \quad C_L = [H_3L] + [H_2L] + [HL] + [L] + [ML]$$

$$7. \quad [H] = 3[L] + 2[HL] + [H_2L] + 3[ML] - C_b$$

Inconnues : $[H_3L]$; $[H_2L]$; $[HL]$; $[L]$; $[M]$; $[ML]$; K_{ML}

Connus : K_1 ; K_2 ; K_3 ; C_M ; C_L ; C_b ; $[H]$

Posons $K_1 K_2 K_3 = A$ et $K_2 K_3 = B$

$$6. \rightarrow C_L = \frac{[H]^3[L]}{A} + \frac{[H]^2[L]}{B} + \frac{[H][L]}{K_3} + [L] + [ML] \quad 6.1$$

$$C_L = [L] \left(\frac{[H]^3}{A} + \frac{[H]^2}{B} + \frac{[H]}{K_3} + 1 \right) + [ML] \quad 6.11$$

$$7. \rightarrow [H] = 3 [L] + 2 \frac{[L][H]}{K_3} + \frac{[H]^2[L]}{B} + 3 [ML] - C_b \quad 7.1$$

$$[H] = [L] \left(3 + \frac{2 [H]}{K_3} + \frac{[H]^2}{B} \right) + 3 [ML] - C_b \quad 7.11$$

$$\boxed{K_{ML} = \frac{[ML]}{(C_M - [ML]) [L]}} \quad (5)$$

$$\text{Posons } \left(\frac{[H]^3}{A} + \frac{[H]^2}{B} + \frac{[H]}{K_3} + 1 \right) = C \text{ et } \left(3 + \frac{2 [H]}{K_3} + \frac{[H]^2}{B} \right) = D$$

Le système devient :

$$C_L = [L] C + [ML] \quad 6.111$$

$$[H] = [L] D + 3 [ML] - C_b \quad 7.111$$

$$K_{ML} = \frac{[ML]}{(C_M - [ML]) [L]} \quad 4.1 \quad (5)$$

$$6.111 \rightarrow [L] = \frac{C_L - [ML]}{C} \quad 6.1111$$

$$6.1111 \text{ et } 7.111 \rightarrow [H] = \frac{C_L - [ML]}{C} D + 3 [ML] - C_b \quad 7.1111$$

$$4.11 \quad \boxed{K_{ML} = \frac{[ML]}{(C_M - [ML]) \frac{C_L - [ML]}{C}}} \quad (6)$$

$$7. \dots \Rightarrow [ML] = \frac{C [H] + C_b - C_L D}{3C - D}$$

Cependant que l'expression générale de K_{ML} est :

$$K_{ML} = \frac{\frac{[H]C - C_L D + C_b C}{3C - D}}{\left(C_M - \frac{[H]C - C_L D + C_b C}{3C - D} \right) \left(C_L - \frac{[H]C - C_L D + C_b C}{\frac{3C - D}{C}} \right)}$$

Valeurs des pK_a

a) Ligands principaux :

Les valeurs des pK_i ont été déterminées directement à partir de la courbe de titration potentiométrique des ligands. Les valeurs calculées à l'aide de la méthode de SCHWARZENBACH [48] ne sont que très peu différentes de nos valeurs et n'influenceront de toute façon pas nos calculs des constantes de formation des complexes mixtes.

Ligand	pK_1	pK_2	pK_3	pK_4	Réf.
(S)-ADA	2,23	2,72	4,16	10,00	
(S)-AMA	2,90 2,44	3,72 3,80	9,85 9,82		[13]

Tableau 11

b) Acides aminés : Tableau 12

Acide aminé	pK_a	K_{HA}	Réf.
ala (R)	9,87	$1,35 \cdot 10^{-10}$	[14]
ala (S)	9,76	$1,74 \cdot 10^{-10}$	
leu (R)	9,69	$2,04 \cdot 10^{-10}$	[14]
leu (S)	9,65	$2,09 \cdot 10^{-10}$	
ser (R)	9,15	$7,08 \cdot 10^{-10}$	[49]
ser (S)			
phénala (R)	9,15	$7,08 \cdot 10^{-10}$	[14]
phénala (S)	9,13	$7,41 \cdot 10^{-10}$	
val (R)	9,58	$2,63 \cdot 10^{-10}$	[14]
val (S)	9,57	$2,69 \cdot 10^{-10}$	

5.4 Résultats

5.4.1 Constantes de formation des complexes métal + ligand principal K_{ML} ou $\log K_{ML}$ calculées à partir des relations (6) et (7) du paragraphe 5.3.

Dans le cas de (S)-ADA possédant un groupe carboxylique en plus, le calcul a nécessité la résolution d'un système semblable, mais où intervenait une équation en plus, représentant une constante de dissociation supplémentaire.

Tableau 13

Ligand	Métal - $\log K_{ML}$			
	Cu^{2+}	Ni^{2+}	Zn^{2+}	Co^{2+}
(S)-AMA	13,84	10,89	9,90	9,82
(S)-ADA	13,83			

5.4.2 Constantes de formation des complexes mixtes avec les ions bivalents Cu^{2+} Ni^{2+} Zn^{2+} et Co^{2+} avec (S)-AMA et un acide aminé.

Tableau 14

Acide aminé	Métal - $\log K_x$				Structure de l'acide aminé
	Cu^{2+}	Ni^{2+}	Zn^{2+}	Co^{2+}	
ala	(R) 4,66	4,03	3,40	3,32	$\begin{array}{c} CH_3-CH-COOH \\ \\ NH_2 \end{array}$
	(S) 4,54	3,93	3,27	3,15	
phénala	(R) 4,56	3,66	2,91	2,93	$\phi-CH_2-CH-COOH \\ \\ NH_2$
	(S) 4,54	3,66	2,90	2,93	
val	(R) 4,24	3,71	3,04	2,90	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ CH-CH-COOH \\ \diagdown \quad \\ CH_3 \quad NH_2 \end{array}$
	(S) 4,28	3,70	3,03	2,88	
leu	(R) 4,25	3,91	3,24	3,05	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ CH-CH_2-CH-COOH \\ \diagdown \quad \\ CH_3 \quad NH_2 \end{array}$
	(S) 4,24	3,87	3,18	3,03	
ser	(R) 3,96	3,82	3,07	3,14	$\begin{array}{c} CH_2-CH-COOH \\ \quad \\ OH \quad NH_2 \end{array}$
	(S) 4,00	3,81	3,11	3,14	

5.4.3 Exemple de calcul de constante de stabilité K_S

$$\text{Expressions communes : } v_i = 40 \text{ ml ; } C_b = \frac{v_{\text{NaOH}} \text{ titre}_{\text{NaOH}}}{v_3 \text{ éq} + v_{\text{NaOH}}} ; C_{\text{HA}} = C_M = \frac{0,3 \text{ méq (mmole)}}{v_3 \text{ éq} + v_{\text{NaOH}}}$$

Métal : Co^{2+} ; Ligand principal : (S)-AMA ; Ligand secondaire : (S)-ala

v_{NaOH} théorique à 3 éq : 4,43 ml ; v_{NaOH} à 3 éq : 4,43 ml ; Titre de NaOH : 0,203 N

pH	[H]	v_{NaOH} [ml]	$C_M = C_{\text{HA}}$ [mole/l]	C_b [mole/l]	K_{HA}	[A]	K_S	log K_S
8,18	$6,60 \cdot 10^{-9}$	0,3	$6,70 \cdot 10^{-3}$	$1,36 \cdot 10^{-3}$	$1,74 \cdot 10^{-10}$	$1,40 \cdot 10^{-4}$	$1,59 \cdot 10^{+3}$	3,20
8,40	$3,98 \cdot 10^{-9}$	0,4	$6,69 \cdot 10^{-3}$	$1,81 \cdot 10^{-3}$		$2,13 \cdot 10^{-4}$	$1,47 \cdot 10^{+3}$	3,17
8,59	$2,57 \cdot 10^{-9}$	0,5	$6,67 \cdot 10^{-3}$	$2,26 \cdot 10^{-3}$		$2,98 \cdot 10^{-4}$	$1,41 \cdot 10^{+3}$	3,14
8,76	$1,74 \cdot 10^{-9}$	0,6	$6,66 \cdot 10^{-3}$	$2,70 \cdot 10^{-3}$		$3,96 \cdot 10^{-4}$	$1,33 \cdot 10^{+3}$	3,12
8,91	$1,23 \cdot 10^{-9}$	0,7	$6,64 \cdot 10^{-3}$	$3,15 \cdot 10^{-3}$		$4,93 \cdot 10^{-4}$	$1,35 \cdot 10^{+3}$	3,13
9,05	$8,91 \cdot 10^{-10}$	0,8	$6,63 \cdot 10^{-3}$	$3,59 \cdot 10^{-3}$		$5,93 \cdot 10^{-4}$	$1,39 \cdot 10^{+3}$	3,14
9,20	$6,30 \cdot 10^{-10}$	0,9	$6,62 \cdot 10^{-3}$	$4,03 \cdot 10^{-3}$		$7,15 \cdot 10^{-4}$	$1,40 \cdot 10^{+3}$	3,15
9,33	$4,68 \cdot 10^{-10}$	1,0	$6,60 \cdot 10^{-3}$	$4,46 \cdot 10^{-3}$		$7,95 \cdot 10^{-4}$	$1,57 \cdot 10^{+3}$	3,19
9,48	$3,31 \cdot 10^{-10}$	1,1	$6,59 \cdot 10^{-3}$	$4,90 \cdot 10^{-3}$		$8,88 \cdot 10^{-4}$	$1,75 \cdot 10^{+3}$	3,24

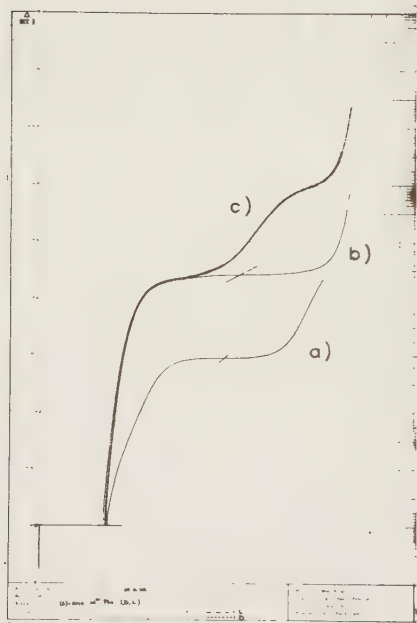
[H] tiré à partir de la courbe de titration, en fonction du volume de NaOH

[A] et K_S calculés à l'aide des expressions (4) et (3) p. 77. v_{NaOH} à partir de 3 équivalents.

log $K_S = 3,16 \pm 0,04$; sans prendre les deux valeurs extrêmes de pH : log $K_S = 3,149 \pm 0,024$

5.4.4 Exemples de courbes de titrations

Figure 27

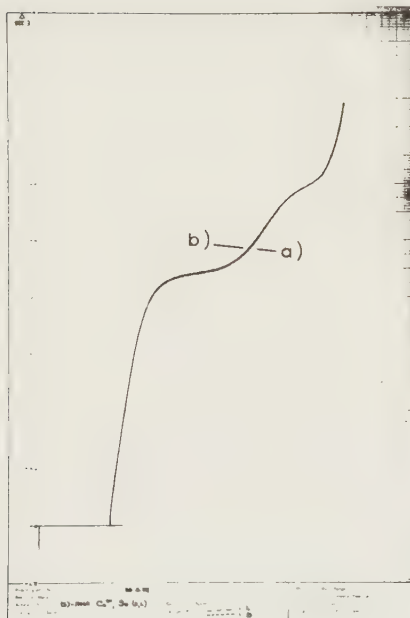


a) Ligand (S)-AMA seul

b) (S)-AMA + Ni^{2+}

c) (S)-AMA + Ni^{2+} + (R)- et (S)-phénala

Figure 28



a) (S)-AMA + Co^{2+} + (S)-ser

b) (S)-AMA + Co^{2+} + (R)-ser

Figure 29

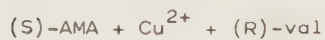
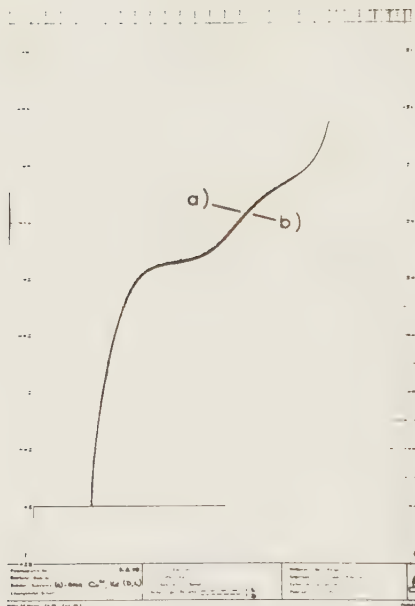
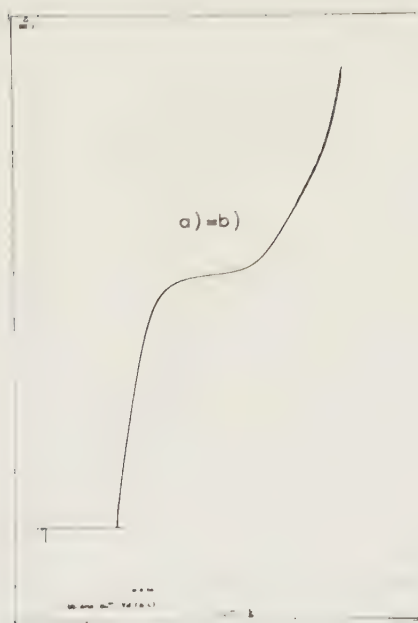


Figure 30



a) et b) (S)-AMA + Zn^{2+} + (R)- et (S)-val

Figure 31

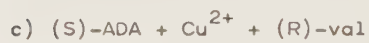
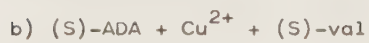
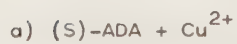
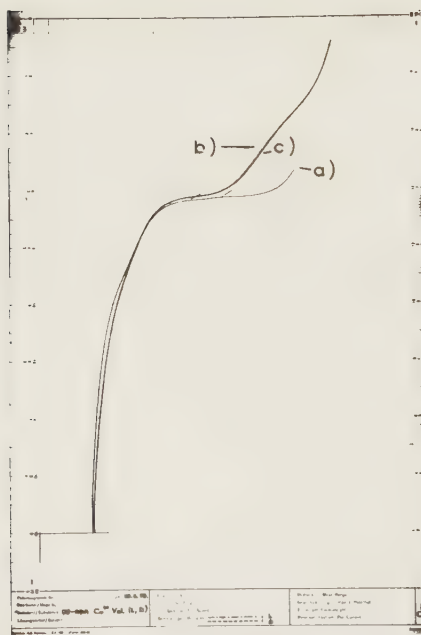
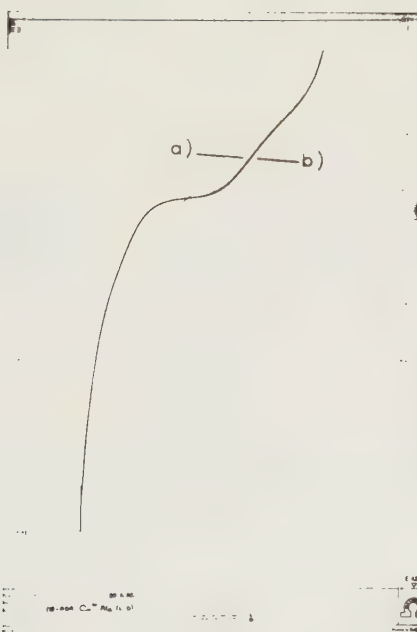


Figure 32



a) (S)-ADA + Cu^{2+} + (S)-ala

b) (S)-ADA + Cu^{2+} + (R)-ala

5.4.5 Constantes de formation ($\log K_x$) des complexes mixtes classées pour chaque métal par ordre décroissant de stabilité.

Métal : Ni²⁺

Ligand : (S)-AMA

Tableau 15

	ala		leu		ser		val		phénala	
	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)
$\log K_x$	4,03	3,93	3,91	3,87	3,82	3,81	3,71	3,70	3,66	3,66
Δ	0,10		0,04		0,01		0,01		0	

Métal : Zn²⁺

Ligand : (S)-AMA

Tableau 16

	ala		leu		ser		val		phénala	
	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)
$\log K_x$	3,40	3,27	3,24	3,18	3,07	3,11	3,04	3,06	2,91	2,90
Δ	0,13		0,06		0,04		0,02		0,01	

Métal : Co²⁺

Ligand : (S)-AMA

Tableau 17

	ala		ser		leu		phénala		val	
	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)
$\log K_x$	3,32	3,15	3,14	3,14	3,05	3,03	2,93	2,93	2,90	2,83
Δ	0,17		0		0,02		0		0,02	

Métal : Cu²⁺

Ligand : (S)-AMA

Tableau 18

	ala		phénala		val		leu		ser	
	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)
$\log K_x$	4,66	4,54	4,56	4,54	4,24	4,28	4,25	4,24	4,00	3,96
Δ	0,12		0,02		0,04		0,01		0,04	
$\log K_x$ [13] Δ					4,39	4,24	4,37	4,23		
					0,15		0,14			

Métal : Cu²⁺

Ligand : (S)-ADA

Tableau 19

	ala		leu		val		ser		phénala	
	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)
log K _x	3,89	3,80	3,74	3,76	3,59	3,61	3,48	3,48	3,45	3,39
Δ	0,09		0,02		0,02		0		0,06	

Rapports des constantes de formation $\frac{K_S}{K_R}$

Tableau 20

Ligand	Métal	ala	leu	val	ser	phénala
(S)-AMA	Ni ²⁺	0,80	0,91	0,98	0,98	1
(S)-AMA	Zn ²⁺	0,74	0,87	1,05	1,09	0,98
(S)-AMA	Co ²⁺	0,68	0,95	0,95	1	1
(S)-AMA	Cu ²⁺	0,76	0,98	1,09	0,91	0,95
(S)-ADA	Cu ²⁺	0,83	1,04	1,05	1	0,87

5.5 Discussion

La titration du ligand (S)-AMA non recristallisé donne un PM exact de 191. Nous supposons que ce ligand est pur. La titration de ce ligand en présence d'un métal (ion bivalent) laisse apparaître un point d'inflexion additionnel proche du point d'équivalence. La purification du ligand par recristallisations répétées est donc nécessaire. La titration du ligand recristallisé en présence du métal est tout à fait normale; nous pensons que le produit de départ supposé pur contient en quantités équivalentes des impuretés représentées par de l'acide aspartique non réagi et du ligand di-substitué (S)-ADA.

Les différences observées dans les courbes de titration sont très faibles, parfois nulles. Le calcul nous révèle des différences non négligeables entre les valeurs des constantes de stabilité des complexes possédant les acides aminés énantiomères. Cependant, les différences calculées sont généralement proportionnelles aux différences de pK des acides aminés (nous avons utilisé les mêmes valeurs qu'ANGELICI [13], sauf pour la sérine). Une question se pose donc : deux antipodes optiques doivent-ils avoir ou ont-ils la même valeur de pK ? A notre avis oui, mais cette affirmation semble être en désaccord avec les observations suivantes :

- 1) La titration de l'acide libre (S)- ou (R)-phénylalanine dans des conditions de concentration, volume et température identiques, indique une différence dans les courbes de titration (non superposabilité). La différence de pK au point de demi-titration est de 0,05 pK . Cette différence est encore supérieure à celle observée par ANGELICI [13] ($\Delta pK = 0,02$).
- 2) Les valeurs des constantes de stabilité K trouvées à l'aide des valeurs d'ANGELICI nous permettent en partie de relier les résultats des titrations potentiométriques à ceux des rapports des quantités d'isomères trans et cis avec les acides aminés R et S.

Calculées avec la même valeur de K_{HA} , les deux valeurs de $\log K_x$ pour l'exemple Co^{2+} : (S)- ΔMA ; (R)- ou (S)-ala, ne sont que peu différentes : $K_{HA} = 1,35 \cdot 10^{-10}$ [13].

Tableau 21

Comparaisons :

AA	K_{HA}	$\log K_x$
(R)-ala	$1,35 \cdot 10^{-10}$	3,32
(S)-ala	$1,74 \cdot 10^{-10}$	3,15
(S)-ala	$1,35 \cdot 10^{-10}$	3,29

Si la différence des valeurs des constantes de stabilité n'est plus aussi grande qu'auparavant, elle n'est toutefois pas nulle, mais elle peut être comprise dans le domaine d'erreur de l'expérience (cf. p. 83).

Nous avons recalculé toutes les constantes de stabilité en employant les constantes de dissociation préconisées par PERRIN et GILLARD [56] [43] pour les acides aminés (R) et (S):

Tableau 22

AA (R) et (S)	pK	K_{HA}	Réf.
ala	9,84	$1,45 \cdot 10^{-10}$	[43]
leu	9,62	$2,40 \cdot 10^{-10}$	[56]
ser	9,12	$7,59 \cdot 10^{-10}$	[56]
phénala	9,18	$6,61 \cdot 10^{-10}$	[56]
val	9,65	$2,24 \cdot 10^{-10}$	[43]

Les nouvelles valeurs sont données dans les tableaux suivants.

Constantes de formation des complexes mixtes avec les ions bivalents Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} et Co^{2+} avec (S)-AMA et un acide aminé

Tableau 23

Acide aminé	Métal, log K_x				
	Cu^{2+}	Ni^{2+}	Zn^{2+}	Co^{2+}	
ala	(R)	4,63	4,00	3,37	3,30
	1,00*	1,05	1,00	0,93	
	(S)	4,63	4,02	3,37	3,27
phénala	(R)	4,59	3,69	2,96	2,97
	1,00	1,07	1,02	1,05	
	(S)	4,59	3,72	2,97	2,99
val	(R)	4,32	3,80	3,14	3,03
	1,07	0,95	1,00	0,91	
	(S)	4,35	3,78	3,14	2,99
leu	(R)	4,18	3,84	3,10	2,92
	1,00	0,93	1,00	1,00	
	(S)	4,18	3,81	3,10	2,92
ser	(R)	3,93	3,79	3,03	3,10
	1,10	0,98	1,10	1,00	
	(S)	3,97	3,78	3,07	3,10

*Rapport $\frac{K_S}{K_R}$

Constantes de formation des complexes mixtes avec le Cu^{2+} ,
le ligand principal (S)-ADA et les acides aminés

Tableau 24

Acide aminé	$\log K_x$	K_S/K_R
(R)	3,86	1,07
ala	(S) 3,89	
(R)	3,49	0,91
phénala	(S) 3,45	
(R)	3,68	1,02
val	(S) 3,69	
(R)	3,66	1,10
leu	(S) 3,70	
(R)	3,45	1,00
ser	(S) 3,45	

Si les ordres de grandeur des valeurs des constantes sont restés les mêmes, il n'en va pas de même des différences pour un même acide aminé.

Essayons tout d'abord de tirer quelques conclusions quant aux valeurs brutes des constantes de formation de ces complexes mixtes.

Les valeurs de K_{ML} et K_x suivent une série de valeurs de constantes de stabilité analogue à celle de IRVING-WILLIAMS: $\text{Co}^{2+} < \text{Ni}^{2+} < \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$ [57]. Dans cette série des métaux

bivalents, le rayon ionique décroît jusqu'au cuivre. La variation de la constante de stabilité suit en outre la variation de l'effet du champ cristallin (CFSE). Il en résulte que la stabilité augmente progressivement et atteint un maximum pour le cuivre.

Le Ni^{2+} et le Zn^{2+} ont une même suite dans la sélection des acides aminés. Nous pensons que ceci est dû au fait que la structure des deux ions est un octaèdre régulier. En classant les acides aminés par ordre d'encombrement stérique, la décroissance des constantes de stabilité est vérifiée pour le Ni^{2+} , le Zn^{2+} et le Co^{2+} . En revanche, la position de la phénylalanine et de la sérine avec le cuivre ne correspond pas à la position attendue dans la série; ceci est dû probablement à l'effet JAHN-TELLER (octaèdre distordu). L'absence de cet effet dans les autres ions métalliques (Ni^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+}) et la position inattendue de la sérine dans le cas du Cu^{2+} par rapport aux autres ions laisse supposer une fixation partielle de l'oxygène du groupe OH de la sérine ou la formation de ponts hydrogène dans le complexe mixte avec les ions métalliques autres que le cuivre. Les résultats obtenus dans les rapports des isomères cis et trans aussi bien avec les acides aminés R et S qu'avec les complexes inertes de Co^{III} semblent confirmer ce fait.

Dans le cas du Cu^{2+} , on constate également qu'en augmentant l'encombrement stérique du ligand principal (passage de (S)-AMA à (S)-ADA), la série tend à redevenir normale, sauf pour la sérine.

Essais de relations entre les rapports des quantités d'isomères trans et cis (Tableau 7, chap. 3) et les rapports des valeurs des constantes de stabilité (Tableau 20, chap. 5 et Tableau 23, chap. 5)

Comme mentionné ci-avant, la sérine doit être écartée de cette discussion.

La phénylalanine également, les conditions de synthèse des complexes inertes n'étant pas semblables à celles des autres complexes.

La comparaison va donc porter sur les complexes possédant comme acide aminé la glycine, la valine, l'alanine et la leucine.

Il est à remarquer que les valeurs du tableau 7, chap. 3 ne nous donnent que les rapports des quantités d'isomères géométriques, dans des conditions de synthèse bien précises. Il en ressort que pour les acides aminés valine, alanine et leucine, les quantités d'isomères cis et trans sont à peu près les mêmes lorsque la chiralité du carbone asymétrique du ligand principal est la même que celle du ligand secondaire. La quantité de cis, en revanche, est plus grande lorsque les carbones asymétriques des deux ligands ont une chiralité opposée.

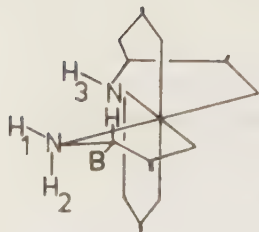
Ces rapports de quantités d'isomères sont à première vue ceux de systèmes non en équilibre. Il n'est donc pas possible de parler de stabilité, ni relative, ni absolue, sachant par expérience que les compositions isomériques peuvent être modifiées en variant les conditions de synthèse.

[58] [59] [62] [63]

Les valeurs des rapports des constantes de formation des complexes labiles, quant à elles, peuvent être considérées comme rapports de mélanges à l'équilibre, mais équilibres de mélanges dont nous ne connaissons pas la composition. Pour l'acide aminé R ou S, même si une différence de stabilité existe, nous ne sommes pas en mesure de dire si elle est fonction du mélange cis-trans, ni même de déterminer si seuls les deux complexes cis et trans trouvés par synthèse sont présents.

Dans notre système, des inconnues subsistent. L'une d'entre elles (détermination du rapport des quantités cis-trans à l'équilibre) fera en partie l'objet de l'étude entreprise au chapitre 6. Il n'est donc pas possible de relier les résultats rapports cis-trans et rapports des constantes de formation des complexes mixtes labiles.

Si les valeurs des constantes de dissociation utilisées par ANGELICI sont effectivement les vraies valeurs, nous pouvons tenter de donner une explication de l'influence de la chiralité sur la formation des isomères cis et trans. Nous devons partir du complexe cis afin d'étudier les causes de cette stéréosélectivité.

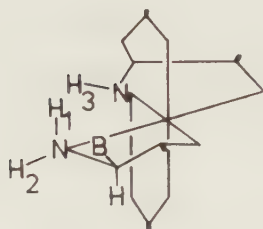


cis(violet) SS

Figure 33

Lorsque l'on coordonne l'acide aminé de configuration absolue S (même chiralité que le carbone asymétrique du ligand principal) (Fig. 33), les deux hydrogènes H_3 et H_1 adoptent l'un par rapport à l'autre une position éclipsée. L'hydrogène porté par le carbone asymétrique de l'acide aminé adopte une position pseudo axiale, le reste B de l'acide aminé, une position

pseudo équatoriale. Cette conformation est dictée par la présence du groupe B.



cis(violet) SR

Figure 34

Dans la coordination de l'acide aminé de chiralité R, les atomes d'hydrogène H_1 , H_2 et H_3 sont en position décalée (Fig. 34). Le groupe B de l'acide aminé est en position pseudo équatoriale et l'hydrogène porté par le carbone asymétrique de l'acide aminé est en position pseudo axiale. Cette conformation est également dictée par la présence du groupe B.

Une forme décalée, énergétiquement, est plus favorable qu'une forme éclipsée. C'est peut-être une des raisons pour lesquelles dans la majeure partie des cas, nos complexes possédant deux ligands de chiralité opposée sont plus stables que ceux de même chiralité. C'est peut-être également la raison pour laquelle lorsque l'acide aminé est R, la quantité de produits cis est plus grande que celle de produits trans. Dans le cas où la chiralité est la même, la forme éclipsée étant moins stable, la forme trans tend à se former en aussi grande quantité que de cis.

Dans la composition du mélange, la forme cis jouerait un rôle déterminant, l'équilibre cis-trans n'étant que la conséquence de la conformation adoptée par le cycle de chélation à cinq membres, composé de l'acide aminé et du métal.

Cependant, nous ne venons que de formuler une hypothèse. Cette dernière ne peut s'appliquer dans le cas de la glycine

(absence du groupe B). De plus, si les valeurs des constantes de dissociation des acides aminés R et S sont les mêmes, la concordance n'est plus possible.

En conclusion, l'examen de tous les résultats obtenus ne nous permet pas de vérifier si une différence dans les courbes de titration ou au contraire une absence correspond à une stéréosélectivité.

Les résultats des synthèses des complexes inertes pourraient être expliqués, mais il n'est pas prouvé que les conditions d'équilibre sont atteintes.

Dans des conditions de synthèses identiques, les rapports cis-trans, pour un acide aminé R ou S, sont différents non seulement l'un de l'autre, mais encore du rapport mesuré dans le cas de la glycine. Nous pouvons donc sans crainte affirmer que des effets configurationnels d'une part et conformationnels d'autre part influencent l'isométrie géométrique.

Enfin, notre hypothèse n'est basée que sur une interaction entre des hydrogènes non liants, mais ne tient pas compte de phénomènes tels que solvation, polarité et effets électroniques.

En conclusion, à l'aide de titrations potentiométriques, nous pouvons dire qu'il est hasardeux d'attribuer une stéréosélectivité à une différence de stabilité dans la formation de complexes. En revanche, une superposabilité des courbes de titration ne signifie pas qu'il y ait absence de stéréosélectivité. De plus, il n'est jamais possible de déterminer avec précision les causes exactes de l'apparition éventuelle de la stéréosélectivité, ni d'en estimer une valeur quantitative.

CHAPITRE 6 - INTERCONVERSION DES ISOMERES $[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})]^-$ (AA = gly et leu) - ETUDE CINETIQUE

6.1 Introduction

Nous avons mentionné au chapitre 3.5 que les composés violet et rouge, respectivement cis N et trans N, s'interconvertissaient partiellement, sous certaines conditions. Le but du présent chapitre est d'étudier les paramètres (pH, température, milieu) favorisant une telle interconversion et de déterminer le mécanisme de réaction.

Les essais d'orientation à l'aide de la polarimétrie nous ont permis de constater que l'isomère v, violet (cis), se transforme en un composé v'. De même, l'isomère r, rouge (trans), se transforme en un composé r'. v' est différent de r', mais cependant très proche. L'augmentation du pH provoque une augmentation de la vitesse de réaction et il en est de même pour la température.

Au vu de la forme des courbes $\alpha = f(t)$ obtenues, nous avons émis l'hypothèse suivante : chaque isomère, rouge ou violet, évolue vers un mélange, qui lui-même évolue vers un nouveau mélange, selon le schéma suivant :



La première réaction est le passage de l'un des isomères cis ou trans en un mélange cis-trans. La deuxième réaction est supposée être une ouverture de l'un des cycles de chélation du ligand principal.

6.2 Etude cinétique au polarimètre de cis- et trans- [Co((S)-AMA)(gly)]⁻

Conditions : Les cinétiques au polarimètre ont été effectuées à l'aide d'une cuve de 1 dm, thermostatisée à 55° C. Dans la mesure du possible, en fonction du temps, les rotations ont été relevées aux quatre longueurs d'onde suivantes : 365, 436, 546 et 578 nm.

Les concentrations initiales en complexes ont été calculées à partir des valeurs des rotations de la première mesure. Les concentrations sont celles où nous avons des rotations maximales sans que l'absorption des complexes nuise à leur mesure.

A une prise de 5 ml de la solution du complexe cis ou trans, repurifiée, on ajoute 10 ml de tampon ammoniacal 1 M de pH env. 9,2. Le pH final est ajusté à l'aide de NH₄Cl ou NH₃ 1M. Les cinétiques suivantes ont été mesurées durant 600 minutes:

Tableau 25

Produit	pH	Température [°C]
trans-	8,57	55
[CoLgly]	8,93	55
Rouge	9,32	55
	9,50	55
cis-	8,93	55
[CoLgly]	9,32	55
Violet	9,50	55
cis-[CoLgly]	9,50*	55
Violet		
trans-[CoLgly]	9,50*	55
Rouge		

*Arrêt de la réaction après 120 minutes et solutions amenées à pH = 2.

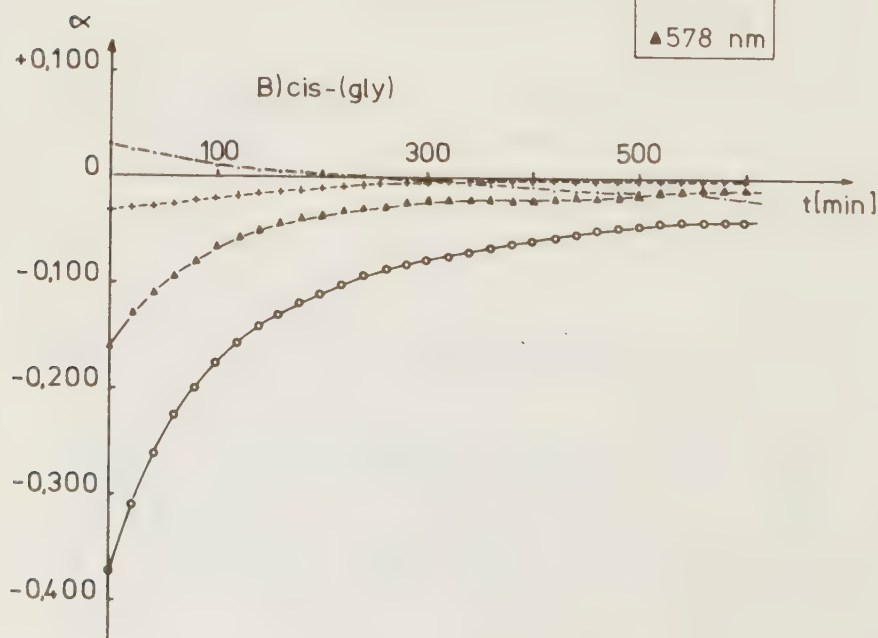
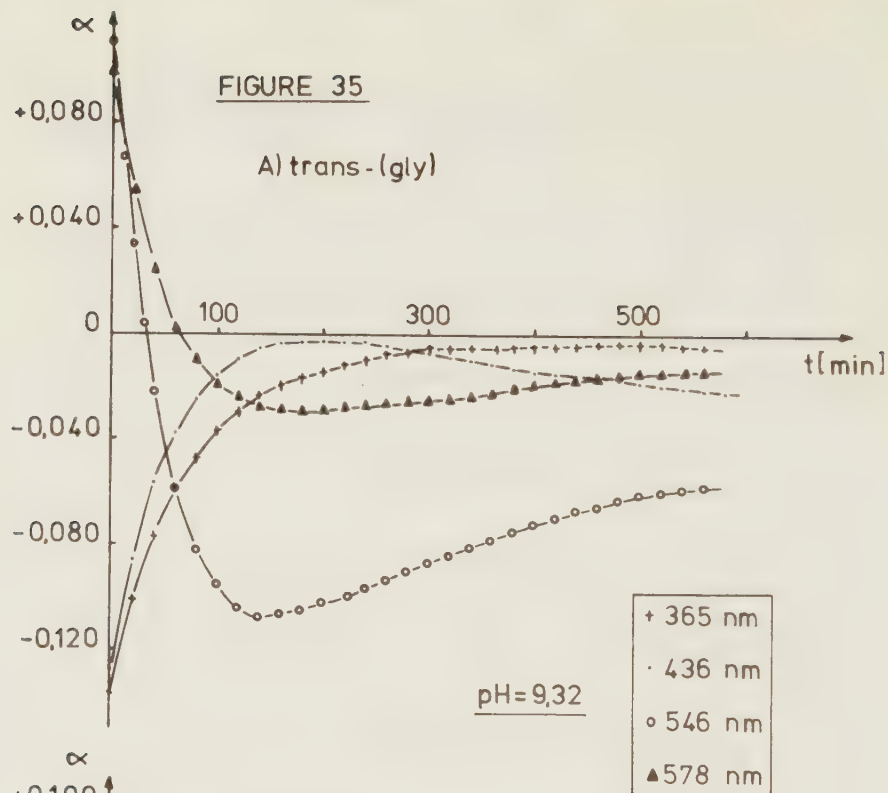
A titre d'exemple, nous représentons sur la figure 35 les graphes $\alpha = f(t)$ que nous obtenons pour les complexes cis- et trans- $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})]$ à $\text{pH} = 9,32$.

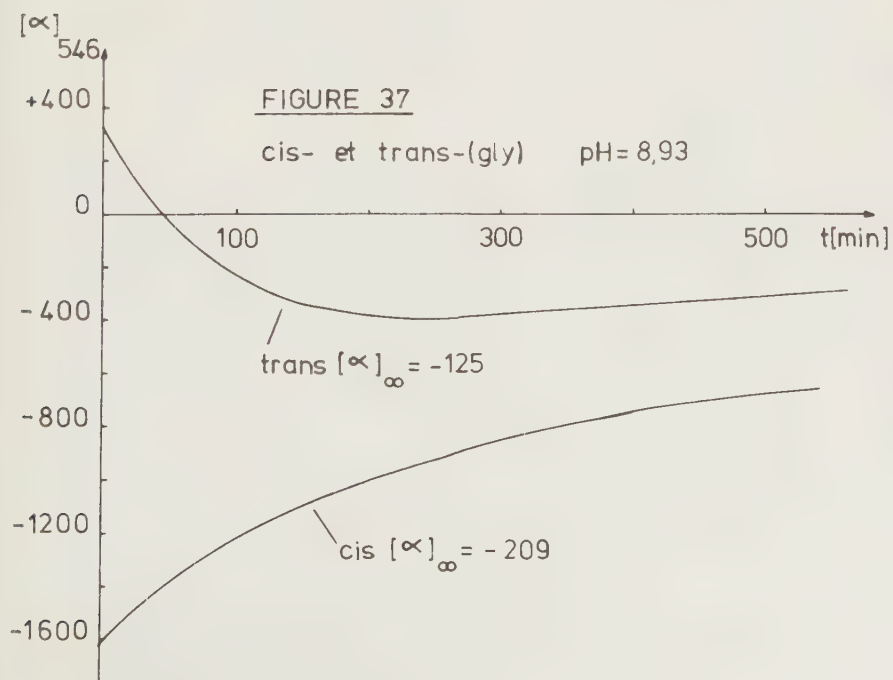
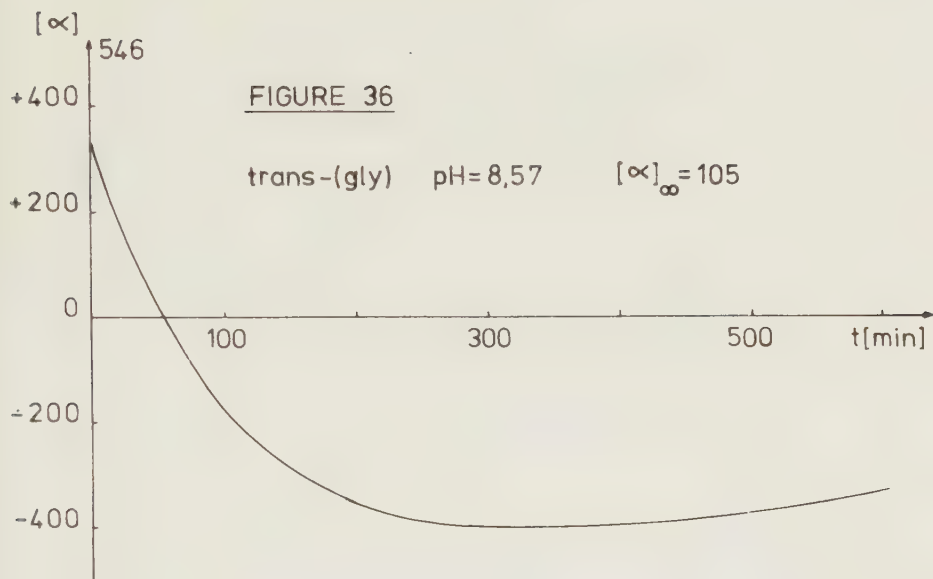
On remarque que dans le cas du complexe cis, deux réactions successives doivent avoir lieu; ce fait n'est pas apparent sur la courbe de l'isomère trans. Seules les cinétiques au spectrophotomètre (paragraphe 6.3) montreront que c'est également le cas pour le complexe trans. La valeur des rotations ne tend jamais vers zéro, même après 15 jours dans les mêmes conditions. Il en ressort qu'il n'y a pas de décomposition complète des complexes.

Pour les 7 premières cinétiques présentées dans le tableau 25, nous avons construit un nouveau graphe $[\alpha] = f(t)$ à la valeur du plus grand changement de rotation (546 nm). Voir figures 36 à 39. On voit que les deux valeurs des rotations spécifiques tendent à se rejoindre; de plus, les valeurs $[\alpha]_{\infty}$, calculées à partir des valeurs mesurées après 15 jours, 15 jours, 6 jours et 3 jours, sont approximativement les mêmes, sauf pour $\text{pH} = 8,93$. La jonction est la plus rapide à $\text{pH} = 9,50$, puisque la vitesse de réaction est la plus grande. De plus, l'augmentation du pH entraîne une diminution de $[\alpha]_{\text{extrême}}$ (trans) tendant à montrer que seules les réactions aux pH les plus bas permettront de mieux dissocier les deux réactions successives. (cf. tableau 26)

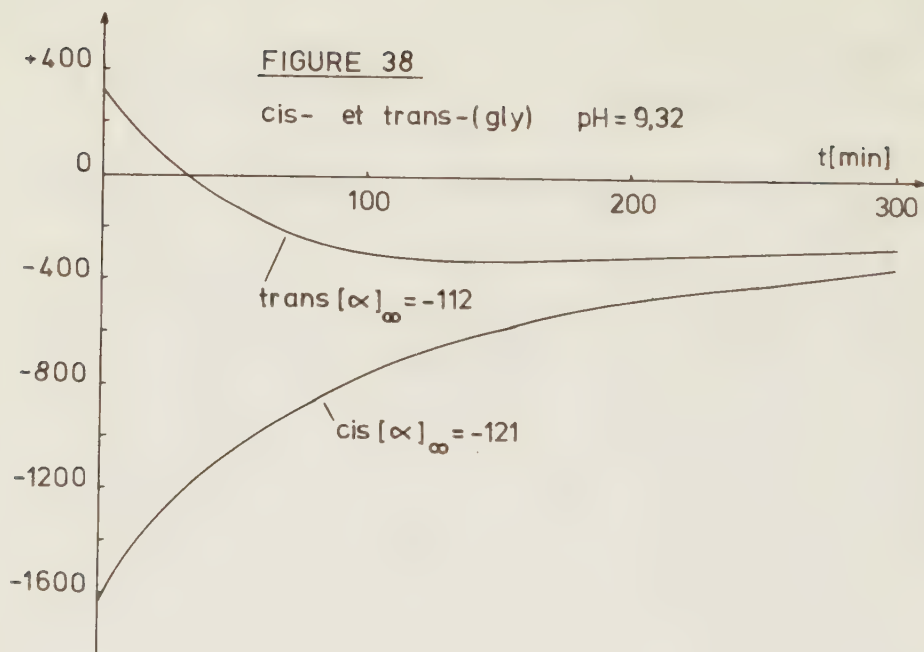
A partir des courbes $\alpha = f(t)$ et connaissant les concentrations de toutes les solutions, nous avons déterminé les constantes de vitesse de la première réaction, en traçant la tangente à la courbe au temps $t=0$. Nous avons choisi cette méthode car à ces valeurs de pH et de température, la première réaction est très tôt accompagnée de la deuxième réaction. Les valeurs des constantes de vitesse de ces réactions de premier ordre sont représentées dans le tableau 26.

FIGURE 35





$[\alpha]_{546}$



$[\alpha]_{546}$

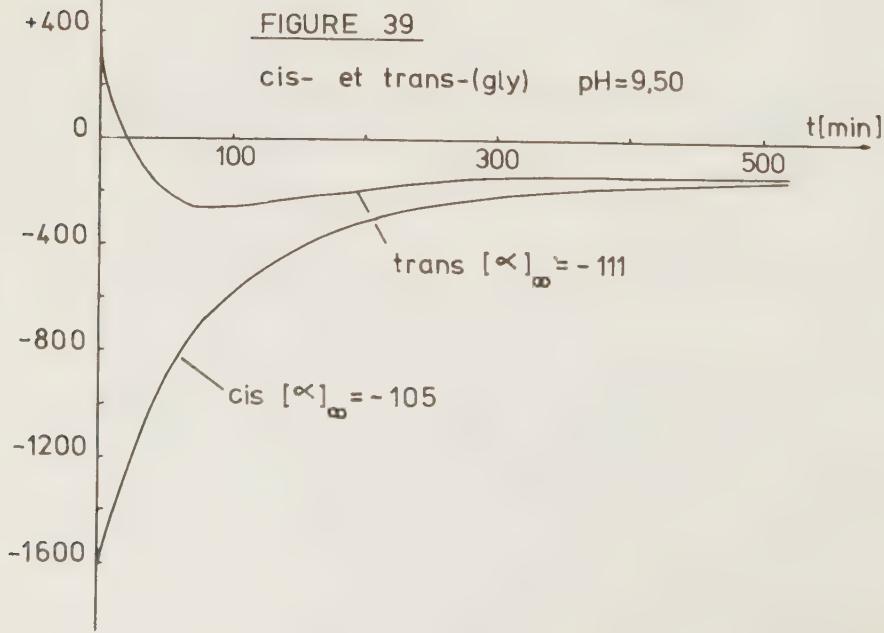
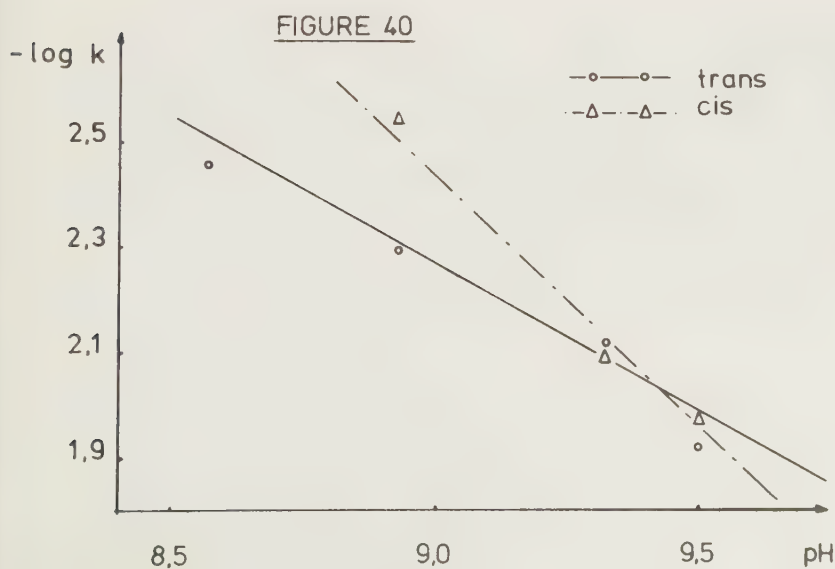


Tableau 26

Produit	pH	$k(\text{min}^{-1})$	$-\log K$	$[\alpha]_{\text{extrême}} (\text{trans})$
trans-	8,57	$3,46 \cdot 10^{-3}$	2,46	-405
[CoLgly]	8,93	$5,18 \cdot 10^{-3}$	2,29	-390
(Rouge)	9,32	$7,62 \cdot 10^{-3}$	2,12	-315
	9,50	$1,20 \cdot 10^{-3}$	1,92	-260
cis-	8,93	$2,81 \cdot 10^{-3}$	2,55	
[CoLgly]	9,32	$8,18 \cdot 10^{-3}$	2,09	
(Violet)	9,50	$1,06 \cdot 10^{-3}$	1,97	

Comme le montrent les graphes de la figure 40, $-\log K = f(\text{pH})$, la proportionnalité est très nette pour les deux isomères, mais la pente est différente; cela est peut-être dû à des erreurs de mesures de pH pour le trans. Cependant elle est proche de 1 pour le cis montrant que la constante de vitesse est proportionnelle à OH^- (réaction de premier ordre-attaque d'un



OH^-). La détermination des rapports des quantités de produits cis et trans ne serait possible que si la courbe $[\alpha] = f(t)$ de l'isomère trans ne remontait pas autant, autrement dit si la deuxième réaction ne prenait pas si rapidement le pas sur la première.

Un essai de détermination des rapports des quantités $\frac{\text{trans}}{\text{cis}}$ dans le mélange₁ a été tenté. A pH = 9,32 et 8,93, ces rapports sont une fois supérieurs à 1 et l'autre fois inférieurs à 1, montrant qu'une détermination de la constante d'équilibre n'est pas précise de cette façon. De même, à partir des constantes de vitesses calculées, les rapports $k_{\text{cis}} / k_{\text{trans}}$ ne sont pas constants.

Dans les deux derniers essais mentionnés au tableau 25 (pH = 2 après 120 minutes), les valeurs des rotations restent inchangées à $T = 55^\circ \text{C}$, même après 1 jour, montrant bien la stabilité du mélange en milieu acide.

6.3 Cinétiques de cis- et trans- $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})]$ au spectrophotomètre

Conditions : Les cinétiques au spectrophotomètre ont été effectuées dans une cuve de 1 cm, thermostatisée à 55°C . A une prise de 5 ml d'une solution de l'un des complexes, on ajoute 5 ml de tampon ammoniacal 1 M. Le pH est ajusté à l'aide de NH_3 ou NH_4Cl 1 M. L'enregistrement répété du spectre permet d'obtenir un faisceau de courbes.

Les cinétiques suivantes ont été enregistrées :

Tableau 27

Produit	pH	T [°C]
trans-	8,77	55
[CoLgly]	9,28	55
cis-	9,24	55
[CoLgly]	9,56	55
	9,74	55

Nous représentons à la page suivante deux exemples de cinétiques, l'une pour le complexe cis, figure 41 A), pH = 9,24, l'autre pour le complexe trans, figure 41 B), pH = 9,28. Il ressort très nettement de ces ensembles de courbes, que deux réactions ont lieu : la première, l'interconversion, n'est dissociable de la deuxième, ouverture d'un cycle, que durant un faible laps de temps (20 à 30 minutes dans les exemples montrés ci-dessous). Ce fait est montré par la présence d'un point isosbestique à environ 517 nm, pour les premières courbes. Puis les deux réactions ont lieu simultanément. Lorsque l'équilibre cis-trans est atteint, seule la deuxième réaction continue d'évoluer.

Comme pour les cinétiques au polarimètre, nous avons déterminé les constantes de vitesse des réactions sus-mencionnées après avoir construit les courbes $A = f(t)$ à une longueur d'onde fixe. La première réaction, de premier ordre, donne les valeurs suivantes pour les constantes de vitesse :

FIGURE 41 A)

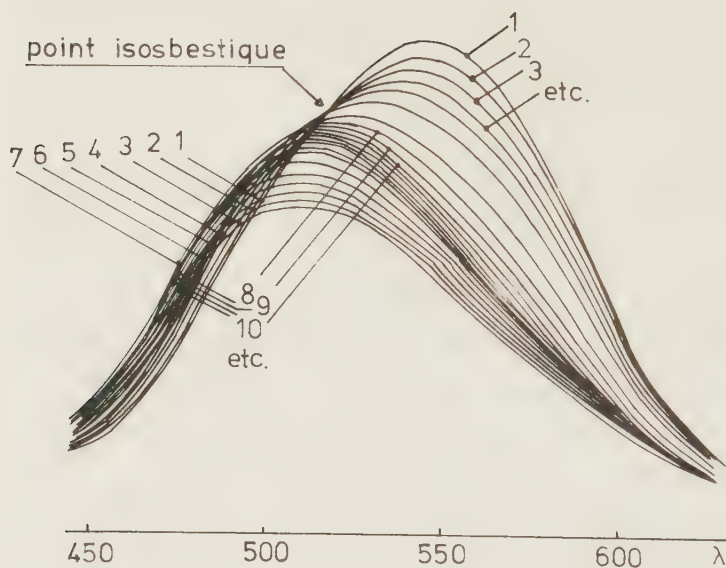


FIGURE 41 B)

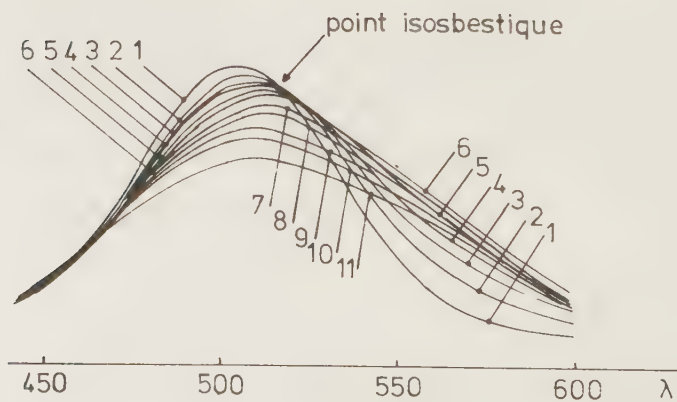
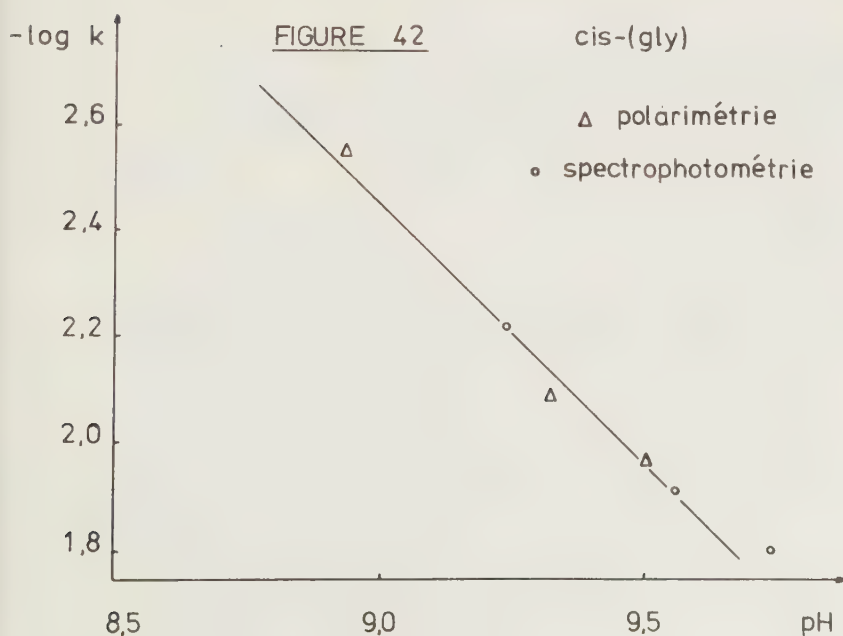


Tableau 28

Produit	pH	k [min ⁻¹]	-log k
trans- [CoLgly]	8,77	5,52 10 ⁻³	2,26
	9,28	3,19 10 ⁻²	1,50
cis- [CoLgly]	9,24	5,98 10 ⁻³	2,22
	9,56	1,22 10 ⁻²	1,91
	9,74	1,60 10 ⁻²	1,80

S'il n'est pas possible de comparer les valeurs des constantes de vitesse pour l'isomère trans (trop petit nombre de mesures et valeurs de pH sujettes à caution), en revanche les valeurs obtenues pour l'isomère cis concordent parfaitement avec celles obtenues dans la cinétique au polarimètre. (cf. fig. 42) . Pente de la droite :

$$\frac{\Delta \log k}{\Delta \text{pH}} = 0,98$$



6.4. Etude cinétique au polarimètre de cis- et trans-
 $[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})]^-$ à différentes températures, dans
des tampons différents. Détermination de l'énergie
d'activation.

Conditions : Les produits de départ, les complexes cis- et trans- $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{gly})]$ ont été repurifiés par passage au travers d'un gel de Sephadex G 10 avant leur utilisation.

Les tampons ammoniacal et glycinate (1 M), utilisés comme électrolytes dans ces mesures, ont été préparés à l'aide de produits p.a.

Dans chaque expérience, on mélange 5 ml de solution de complexe et 5 ml de tampon. La concentration initiale est déterminée à partir des valeurs des rotations de la première mesure.

Nous relevons la valeur de la rotation à 546 nm, durant un temps permettant de construire le début de la courbe $[\alpha] = f(t)$. (16 à 50 minutes, suivant la température).

La détermination des constantes de vitesse est faite comme précédemment.

Le tableau 29 donne les valeurs des constantes de vitesse k en fonction de la température et du tampon.

Tableau 29

Produit	T [°K]	Tampon	pH	k [min ⁻¹]	-log k
trans- [CoLgly]	303	gly- cinate	9,53	8,93 10 ⁻⁴	3,05
	313		9,51	2,98 10 ⁻³	2,53
	323		9,51	9,67 10 ⁻³	2,01
	333		9,48	2,66 10 ⁻²	1,58
trans- [CoLgly]	303	NH ₃ / NH ₄ ⁺	9,51	8,93 10 ⁻⁴	3,05
	313		9,49	2,22 10 ⁻³	2,65
	323		9,47	9,10 10 ⁻³	2,04
	333		9,45	2,07 10 ⁻²	1,68
cis- [CoLgly]	303	gly- cinate	9,50	1,48 10 ⁻³	2,83
	313		9,48	5,15 10 ⁻³	2,29
	323		9,46	1,33 10 ⁻²	1,88
	333		9,49	2,52 10 ⁻²	1,60
cis- [CoLgly]	303	NH ₃ / NH ₄ ⁺	9,47	1,65 10 ⁻³	2,78
	313		9,42	6,13 10 ⁻³	2,21
	323		9,42	1,05 10 ⁻²	1,98
	333		9,44	3,07 10 ⁻²	1,51

Le tampon n'influence pas les constantes de vitesse, les différences pouvant être attribuées 1) aux légères différences de pH; 2) aux erreurs de l'appareil de mesures; 3) au traçage des tangentes aux courbes $\alpha = f(t)$ à $t = 0$. Les pentes des droites $-\log k = f(1/T)$ sont à peu près identiques pour trans-(gly) dans les deux tampons; de même pour cis-(gly).

Détermination de l'énergie d'activation E_A

L'énergie d'activation, pour les quatre séries de mesures du tableau 29 a été calculée à partir de l'expression

$$E_A = R \frac{T_1 T_2}{T_2 - T_1} \ln \frac{k_2}{k_1}$$

Les résultats sont représentés dans le tableau 30

Tableau 30

Produit	Tampon	E_A [kcal]
trans-[CoLgly]	glycinate	$22,90 \pm 0,27$
trans-[CoLgly]	ammoniacal	$21,77 \pm 1,69$
cis-[CoLgly]	glycinate	$18,95 \pm 1,14$
cis-[CoLgly]	ammoniacal	$18,90 \pm 2,02$

Ces valeurs sont représentatives d'une substitution. Les deux valeurs de l'énergie d'activation (cis et trans) étant différentes, on pourrait penser que la constante d'équilibre cis-trans est différente de 1. Mais le domaine d'erreur est relativement grand.

Le tampon, en première approximation, ne joue pas de rôle.

6.5 Cinétiques au polarimètre avec les isomères de la leucine

Désirant connaître le comportement cinétique des isomères des complexes mixtes avec un acide aminé optiquement actif, notre choix s'est porté sur ceux contenant la leucine. Afin d'étudier l'influence éventuelle du tampon, nous avons mené à bien nos cinétiques dans deux tampons différents :

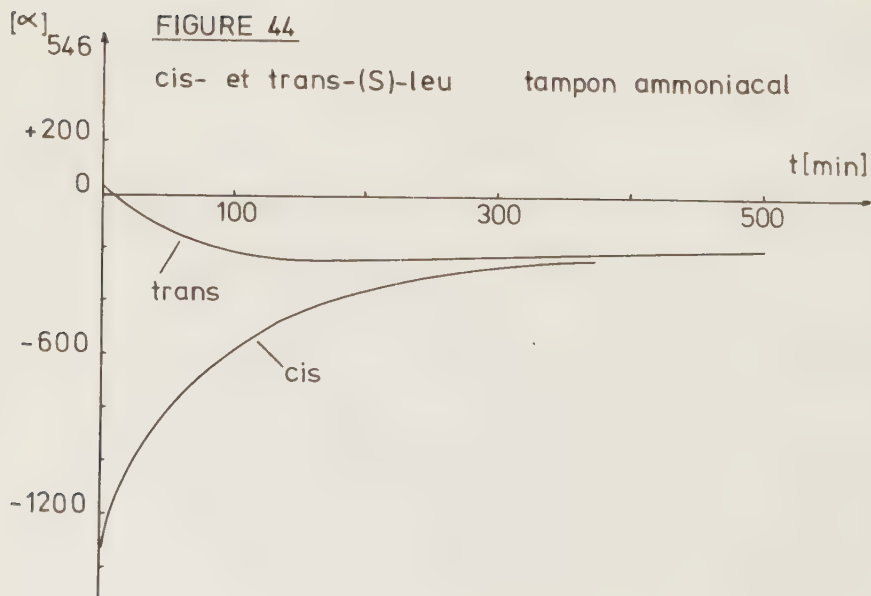
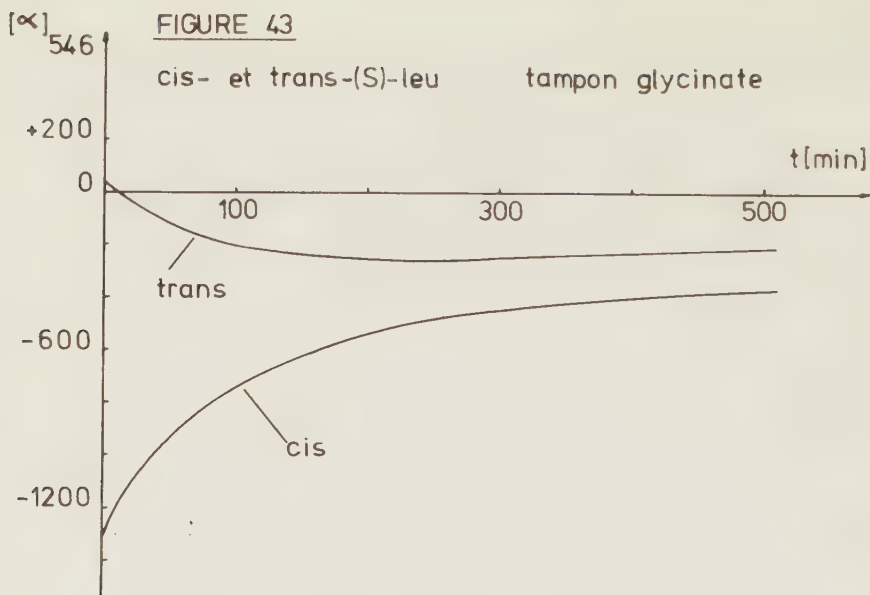
- 1) Tampon ammoniacal 1 M
- 2) Tampon glycinate 1 M

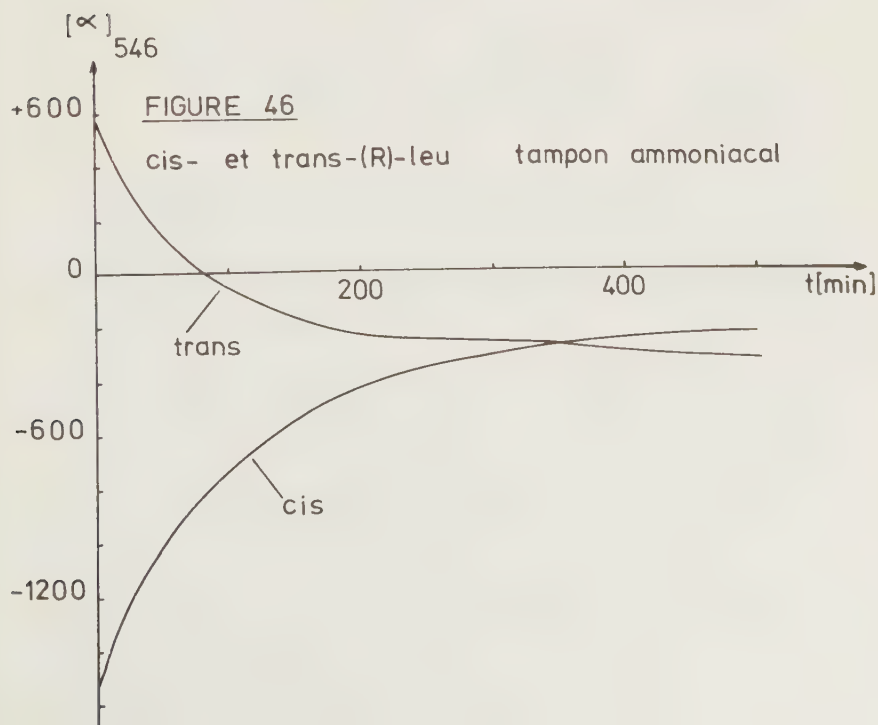
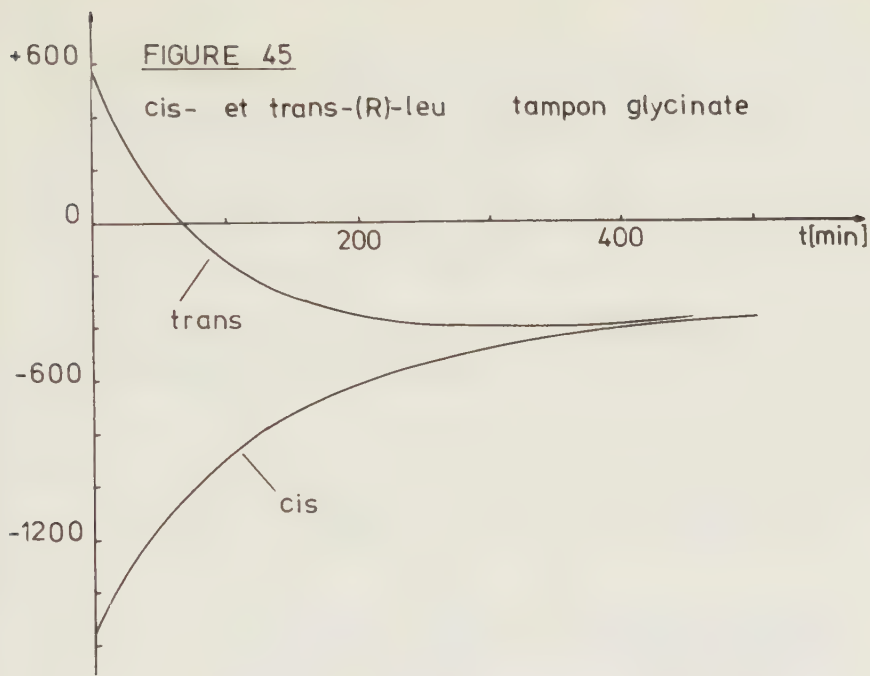
Nous avons effectué des cinétiques avec les quatre isomères, à une température de 55° C, à un pH d'env. 9,5. Les courbes $\alpha = f(t)$ à 546 nm se différencient de celles obtenues avec la glycine par une remontée moins nette de la valeur α de l'isomère trans. Nous représentons ci-après les courbes $\alpha = f(t)$ (Fig. 43-46).

Les valeurs des constantes de vitesse, déterminées à partir de $t=0$, sont représentées dans le tableau 31, dans lequel nous avons corrigé les valeurs $-\log k$ en fonction du pH (en admettant pour le cis et le trans une proportionnalité, comme mesurée dans le cas de cis-(gly) (Fig. 40).

Tableau 31

Produit	Tampon	pH	k [min ⁻¹]	-log k	pH _{cor}	-log k _{cor}	-log k
cis-(S)-leu	glyc.	9,54	8,28 10 ⁻³	2,08	9,53	2,07	2,07
	ammo.	9,52	8,74 10 ⁻³	2,06	9,53	2,07	
trans-(S)-leu	glyc.	9,55	3,19 10 ⁻³	2,50	9,53	2,48	2,50
	ammo.	9,51	3,16 10 ⁻³	2,50	9,53	2,52	
cis-(R)-leu	glyc.	9,52	4,26 10 ⁻³	2,37	9,53	2,38	2,29
	ammo.	9,48	7,17 10 ⁻³	2,14	9,53	2,19	
trans-(R)-leu	glyc.	9,55	5,39 10 ⁻³	2,27	9,53	2,25	2,26
	ammo.	9,57	4,87 10 ⁻³	2,31	9,53	2,27	





Les constantes de vitesse sont indépendantes du tampon. Du tableau précédent, il ressort clairement que les valeurs des constantes de vitesse sont différentes pour cis- et trans-(S)-leu (même chiralité que celle du carbone asymétrique du ligand principal) et à peu près identiques pour cis- et trans-(R)-leu (chiralité opposée).

Après avoir pris la moyenne dans les deux tampons des valeurs $-\log k$, nous avons déterminé les constantes apparentes de l'équilibre cis-trans.

$$K_{\text{cis/trans}}^{\text{S}} = \frac{k_{\text{cis}(\text{cor})}}{k_{\text{trans}(\text{cor})}} = \frac{8,51 \cdot 10^{-3}}{3,16 \cdot 10^{-3}} = 2,69$$

constante qui nous donne le rapport des quantités de produits cis/trans

$$K_{\text{cis/trans}}^{\text{R}} = \frac{k_{\text{cis}(\text{cor})}}{k_{\text{trans}(\text{cor})}} = \frac{5,12 \cdot 10^{-3}}{5,49 \cdot 10^{-3}} = 0,93$$

A partir des graphes 44 et 45 (où les courbes $\alpha = f(t)$ se rejoignent parfaitement), nous avons déterminé, en fonction des valeurs des rotations des mélanges, les proportions supposées de ces derniers. Nous trouvons :

$$\frac{\text{cis-(S)-leu}}{\text{trans-(S)-leu}} = 2,85 \quad (\text{tampon ammoniacal})$$

$$\frac{\text{cis-(S)-leu}}{\text{trans-(S)-leu}} = 0,93 \quad (\text{tampon glycinate})$$

La concordance des valeurs est bonne.

Comparons encore ci-dessous ces résultats avec ceux déterminés lors de la synthèse des complexes inertes :

Tableau 32

	Synthèse	Rapports $\frac{\text{cis}}{\text{trans}}$	
		A partir des k	A partir du mélange
(R)-leu	1,31	0,93	0,93
(S)-leu	0,92	2,69	2,85

Comme nous l'avions déjà supposé, les rapports des quantités cis-trans, lors des synthèses, ne représentent nullement des rapports à l'équilibre.

Un bref regard en arrière (chap. 6.2) nous montre que dans le cas de la glycine, nous pouvons tout de même admettre que le rapport cis/trans est très proche de 1 (au vu des valeurs $-\log k$ à pH = 9,32 et 9,50) et qu'en définitive, seul l'acide aminé de chiralité S intervient de façon déterminante dans l'équilibre cis-trans, en modifiant ce dernier, tandis que la glycine, non chirale, ou un acide aminé de chiralité R, ne déplace pas l'équilibre.

6.6 Evolution de cis- et trans-[Co((S)-AMA)(gly)]⁻ à température ambiante, à pH = env. 8

Deux solutions, l'une contenant l'isomère trans (rouge), pH = 7,82, l'autre l'isomère cis (violet), pH = 7,90, toutes deux sortant de la colonne anionique (élution avec CaCl_2 0,1 M), ont été abandonnées durant trois mois, à température ambiante ($T = 20 - 26^\circ \text{C}$).

Les concentrations initiales de ces solutions, calculées à partir des spectres visibles, sont :

$$C_{i(\text{cis})} = 1,26 \cdot 10^{-3} \text{ mole/l} \quad C_{i(\text{violet})} = 1,59 \cdot 10^{-3} \text{ mole/l}$$

Après un mois, une partie du mélange provenant de la solution violette est évaporée jusqu'à faible volume, puis passée au travers d'une colonne contenant le gel Sephadex G 10. Elution avec de l'eau desionisée dégazée. Le mélange se sépare en deux bandes violette et rouge, dont les valeurs des rotations sont celles des complexes cis et trans. A ce stade, nous sommes dans la première phase de transformation,

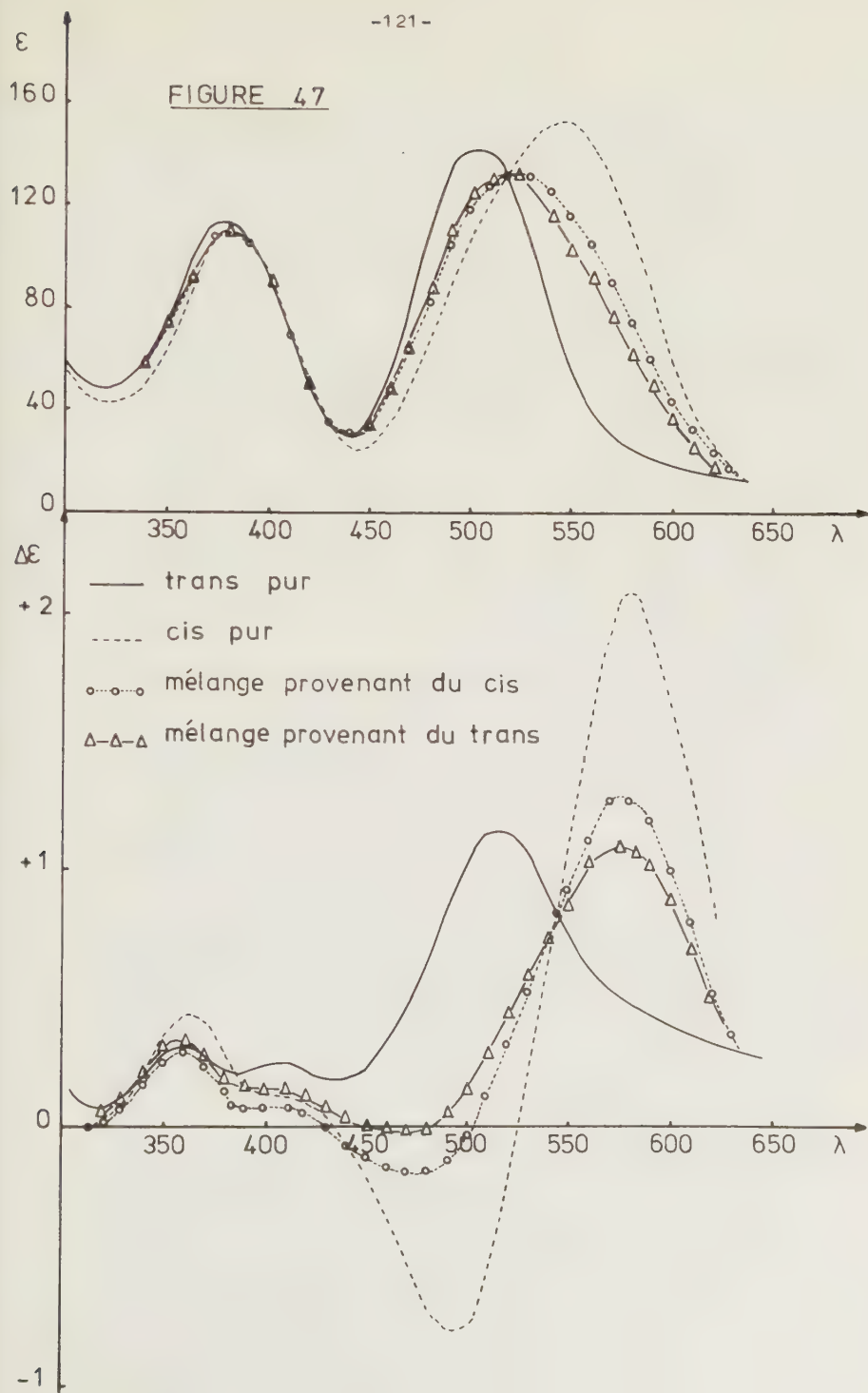


le mélange₁ étant composé des complexes violet et rouge, les proportions peuvent être déterminées à partir des valeurs des rotations du mélange ou des quantités provenant de la séparation sur gel de Sephadex.

Après trois mois, les spectres visibles des deux solutions tendent à se superposer, sans toutefois s'identifier parfaitement. Nous n'avons pas encore atteint l'équilibre entre les isomères cis et trans. Les spectres visibles et CD sont représentés sur la figure 41. Les courbes, aux erreurs d'expérience près, passent par un pont isorotationnel (spectre CD 545 nm, spectre visible 517 nm), montrant par là que les mélanges ne contiennent pas d'autres espèces que celles présentes au début des réactions.

Il est donc possible, en travaillant à des pH et température appropriés, de dissocier les deux réactions successives de notre système.

FIGURE 47



6.7 Cinétique au polarimètre de trans-Na₂[Co((S)-ADA)(gly)]

6.7.1 But de l'expérience

Avant que nous ne connaissions les configurations absolues des complexes cis- et trans-Na[Co((S)-AMA)(gly)], nous supposions que l'interconversion avait lieu à l'aide d'une dissociation du proton porté par l'azote du ligand principal (mécanisme dissociatif, avec changement de la configuration absolue de l'azote). En utilisant un ligand possédant un groupe non dissociable sur cet azote, nous ne devons plus, lors de la cinétique, observer d'interconversion. Nous avons donc procédé à la synthèse des complexes Na₂[Co((S)-ADA)(gly)] à l'aide du ligand (S)-ADA que nous possédions déjà.

6.7.2 Synthèse, séparation et analyse

La synthèse a été effectuée de façon semblable à celle décrite au chap. 3 pour Na[Co((S)-AMA)(AA)]. Séparation sur Dowex 1X4 200-400 mesh chargée en Cl⁻. Elution avec CaCl₂ 0,2 M. On obtient quatre bandes H₁, H₂, H₃ et H₄. Les bandes H₃ et H₄ représentent de très faibles quantités de produits bleu-violet. H₁, passée sur une colonne cationique (sous forme H⁺), se fixe sur celle-ci (ouverture de cycles). Seule H₂ a pu être purifiée et analysée. Il s'agit d'un composé rouge (trans N).

Résultats des analyses :

- Poids moléculaire : PM_{trouvé} = 459,52

PM_{calculé} pour Na₂[Co((S)-ADA)(gly)]

2H₂O = 460

Tableau 33

- Rotations spécifiques :
(dans H₂O, T = 24° C)

$[\alpha]_{365}$	$[\alpha]_{436}$	$[\alpha]_{546}$	$[\alpha]_{578}$
-316	-73	-234	-145

Tableau 34

- Rotations molaires :
(dans H₂O, T = 24° C)

$[\phi]_{365}$	$[\phi]_{436}$	$[\phi]_{546}$	$[\phi]_{578}$
-1454	-334	-1070	-667

6.7.3 Cinétique au polarimètre

Conditions : pH = 9,5; tampon NH₃/NH₄⁺ 1 M; température 55° C. A toutes les longueurs d'onde, en fonction du temps, les valeurs des rotations diminuent en valeur absolue. Nous avons donc une lente décomposition du produit initial, sans interconversion. Cette cinétique ne nous aide pas à comprendre le mécanisme cis-trans des complexes Na[Co((S)-AMA)(AA)].

6.8 Conclusions

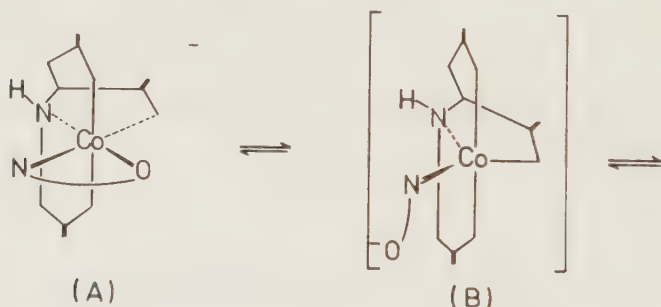
Les études cinétiques que nous avons entreprises nous ont donc permis de montrer que les deux isomères cis-Na[Co((S)-AMA)(AA)] et trans-Na[Co((S)-AMA)(AA)] s'interconvertissent. L'hypothèse émise au paragraphe 6.1, selon laquelle chaque isomère évolue vers un mélange, qui lui-même évolue vers un deuxième mélange, a été confirmée.

Les vitesses de réaction sont très faibles, voire nulles en milieu neutre et acide (6.6 et 6.2), non négligeables et bien mesurables à des pH > 8 et à des températures > 30° C (6.3 et 6.4); les vitesses de la première réaction sont dépendantes de la température et les logarithmes des constantes

de vitesse sont proportionnels au pH dans cette même première réaction. Le tampon n'influence pas la vitesse de la réaction.

Le mélange₁ est constitué des deux isomères cis et trans; la séparation est à nouveau possible lorsque la deuxième réaction n'a pas encore commencé (6.6). Dans le cas de la leucine, nous avons déterminé les constantes d'équilibre cis-trans (gly). L'introduction d'un acide aminé de chiralité opposée à celle du carbone asymétrique du ligand principal déplace l'équilibre cis-trans.

Nous proposons le mécanisme d'interconversion suivant, valable quel que soit l'isomère de départ choisi :



Dissociation du groupe carboxylique de l'acide aminé et formation d'un intermédiaire pentacoordonné (B) (bipyramide trigonale).

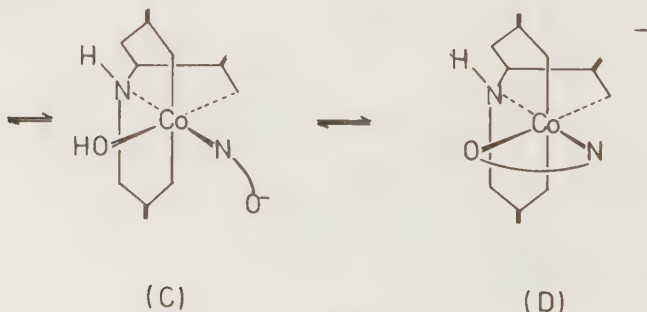


FIGURE
48

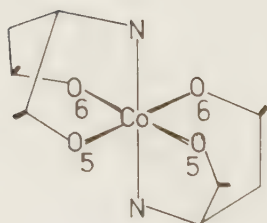
Formation d'un nouvel intermédiaire octaédrique (C), avec fixation d'un OH, substituant de l'oxygène du groupe carboxylate de l'acide aminé; enfin refermeture du cycle de l'acide aminé. La configuration absolue de l'azote est inchangée, condition indispensable; l'ouverture de l'un des cycles de chélation du complexe matriciel ne permet pas d'interconversion. Ce mécanisme est en accord avec l'un de ceux que proposent BASOLO et PEARSON [64] p. 263.

La deuxième réaction, quant à elle, n'est restrictive que dans un sens : il est peu probable qu'une nouvelle dissociation de l'oxygène de l'acide aminé ait lieu, sinon un nouvel équilibre cis-trans apparaîtrait. Une dissociation complète de l'acide aminé est exclue : une fixation de deux OH ou de deux NH_3 entraînerait un changement du chromophore, phénomène qui n'est pas observé. Seule une dissociation de l'un des groupes carboxyliques du ligand principal entraînant une déchélation par substitution d'un OH sans changer de chromophore, permet d'expliquer cette évolution observée. Cependant, nous ne saurions dire avec certitude de quel groupe il s'agit.

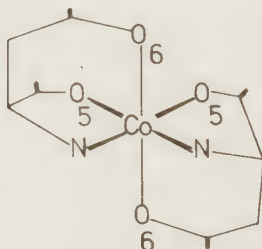
CHAPITRE 7 - SYNTHESE SPECIALE

7.1 Introduction

Lorsque nous tentions de synthétiser les diaquacomplexes $[\text{Co}((S)\text{-AMA})(\text{H}_2\text{O})_2]$ et plus tard les complexes mixtes décrits au chapitre 3, nous avons toujours essayé de comparer les rotations de nos produits avec celles des produits décrits dans la littérature. Notre ligand possédant l'unité aspartate, nous avons pensé très tôt à une coordination possible de notre ligand de façon semblable à celle de l'acide aspartique seul, mais laissant deux groupes carboxyliques libres dans la formation du bis-complexe. Les 3 isomères de $[\text{Co}((S)\text{-asp})_2]^-$ sont décrits et caractérisés par DOUGLAS et al [60] [61]. Cependant, seuls les spectres visibles et CD sont représentés dans les articles mentionnés. Les valeurs des rotations spécifiques nous faisant défaut, nous avons décidé de procéder à la synthèse des isomères décrits par DOUGLAS, en utilisant une méthode de synthèse identique à celle que nous utilisons à l'époque pour la synthèse des complexes $[\text{Co}((S)\text{-AMA})(\text{H}_2\text{O})_2]$. Les 3 isomères de $[\text{Co}((S)\text{-asp})_2]^-$ sont représentés ci-dessous.



trans N

cis N trans O₆

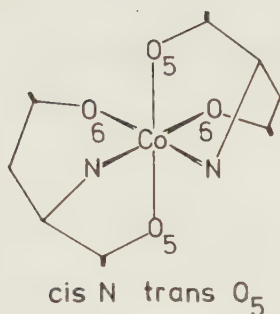


Figure 49

7.2 Synthèse des complexes $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-asp})_2] \times \text{H}_2\text{O}$

La synthèse est effectuée dans un ballon tricol de 500 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une agitation mécanique.

A 0,2 mole d'acide (S)-aspartique en solution avec 0,4 mole de NaOH, nous ajoutons 0,1 mole de $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$. Le pH est ajusté entre 6,0 et 6,2 à l'aide de HCl ou NaOH 2 N. Volume total : env. 400 ml.

Nous ajoutons ensuite 0,1 mole de PbO_2 . Le mélange est agité et chauffé à 50° C durant 30 minutes, refroidi et filtré deux fois. Nous amenons le filtrat à pH = 2 à l'aide de HCl et ajoutons env. 2 g de charbon actif p.a. Le mélange est à nouveau agité et chauffé à 50° C durant 30 minutes, puis filtré trois fois. Le nouveau filtrat est concentré à 200 ml à l'aide du Rotavapor et filtré une dernière fois.

7.3 Séparation des isomères

Nous avons utilisé trois types de supports afin d'essayer de séparer les isomères.

A DEAE-SEPHADEX A 25

Résine échangeuse d'anions chargée en Cl^- et tamis moléculaire

Elution avec HCl à $\text{pH} = 1,8$

Volume d'élution : env. 25 l

Dimensions de la colonne : $l = 80 \text{ cm}$; $\phi = 4 \text{ cm}$.

B SEPHADEX G 10

Tamis moléculaire

Elution à l'eau desionisée, dégazée

Volume d'élution : env. 1 l

Dimensions de la colonne : $l = 125 \text{ cm}$; $\phi = 4 \text{ cm}$.

C DOWEX 1 X-2 200-400 mesh

Résine échangeuse d'anions chargée en Cl^-

Elution avec NaCl 0,1 M

Volume d'élution : env. 4 l

Dimensions de la colonne : $l = 30 \text{ cm}$; $\phi = 2,5 \text{ cm}$.

- A A l'aide de la résine DEAE-Sephadex, la séparation des différentes fractions est bonne, mais très lente. Nous avons effectué trois passages sur cette colonne. Les résultats obtenus sont reproductibles. Dans chaque cas, nous isolons 5 à 6 bandes, 3 importantes, les autres étant très faibles.

Les spectres visibles des trois bandes importantes, B_3 , B_2 et C_{12} dans l'ordre d'élution présentent des maxima aux valeurs suivantes :

Tableau

35

Bande	Max. principal [nm]	Max. secondaire [nm]
B ₃	566	382
B ₂	528	380
C ₁₂	530	378

B Le gel Sephadex G 10 ne sépare pas les isomères du mélange. Nous l'employons pour des purifications éventuelles d'isomères isolés ou comme retardion pour l'élimination partielle du NaCl.

C DOWEX 1 X-2. C'est la résine utilisée par DOUGLAS. Les résultats sont à peu près identiques à ceux obtenus avec la colonne de Sephadex anionique. Aussi, nous réutilisons la même désignation pour les bandes.

Tableau

36

Bande	Max. principal [nm]	Max. secondaire [nm]
B ₃	570	378
B ₂	518	378
C ₁₂	532	378

7.4 Comparaisons

Les produits B₃ et B₂ correspondent respectivement aux composés CIS(N) TRANS(O₅) et CIS(N) TRANS(O₆) décrits par DOUGLAS. Les concordances des spectres sont bonnes. Cependant, le composé C₁₂ ne correspond pas au TRANS(N) décrit. Nous représentons ci-dessous le spectre visible - UV (650 à 330 nm) du composé C₁₂ ainsi que le spectre NMR de l'échantillon dissous dans D₂O.

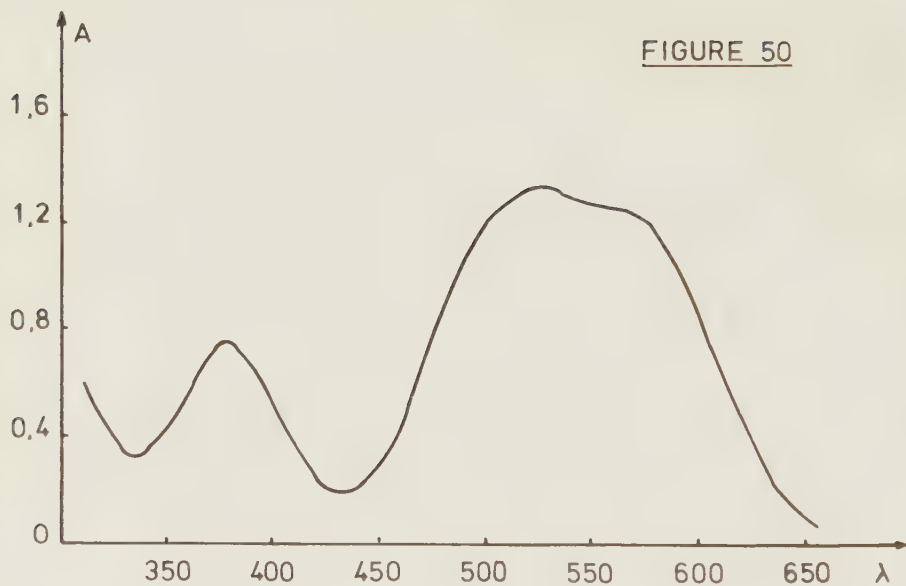
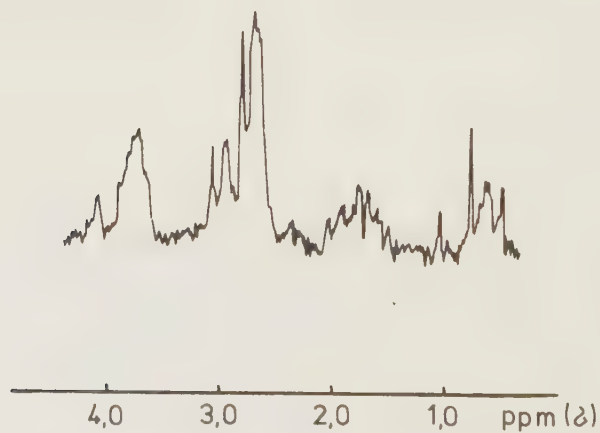


FIGURE 51

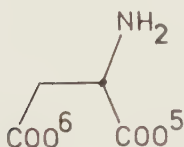


7.5 Discussion

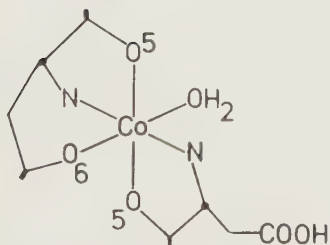
Lors de nos synthèses, le composé C_{12} représente env. 60 % de la quantité totale du mélange, B_3 et B_2 respectivement 30 % et 10 %. Nous pouvons avancer deux hypothèses quant à la formation de ce complexe C_{12} :

- les temps et température de réaction ne sont pas suffisants et C_{12} est un mélange de complexes en cours de formation
- C_{12} est un produit pur nouveau, le pH de réaction étant différent de celui de la réaction faite par DOUGLAS. Le produit obtenu serait un isomère dans lequel un des bras de l'un des ions aspartates serait libre.

L'étude des modèles nous montre que suivant le mode de fixation des ions aspartates, une fermeture complète de tous les cycles n'est pas toujours possible.



Fixons un ion aspartate sur l'une des faces de l'octaèdre, la face ① ④ ② avec l'azote fixé en ④, (O_6) en ② et (O_5) en ①. La fixation du deuxième ion aspartate, N en ③ $\rightarrow$ trans N, et (O_5) en ⑥ ne permet pas la fixation de (O_6) en ③, à cause de la configuration absolue du carbone.



L'ion complexe obtenu est représenté dans la figure ci-contre. C'est un composé trans(N) trans (O_5), non interconvertible par un mécanisme twist dans l'une des deux autres formes stables précédemment décrites. Seule une dissociation de l'oxygène (O_5) permettrait, par un réarrangement, de réobtenir un composé fermé.

Figure 52

La titration du composé C_{12} avec NaOH nous donne deux sauts, de pK différents, mais ne représentant pas des quantités équivalentes. La titration en retour avec HCl présente également deux sauts, mais ni les pK, ni les quantités (en équivalents) ne sont les mêmes que lors de la première titration.

Nous pouvons avancer l'hypothèse suivante : l'ion dessiné dans la figure 52 est en équilibre avec son dimère, par formation de

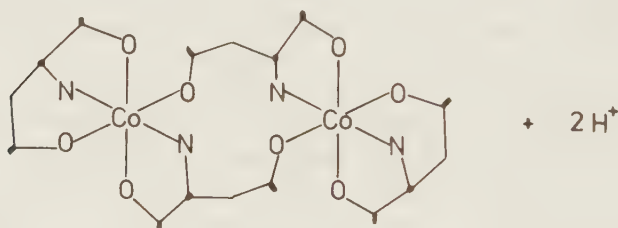


Figure 53

Ce dernier, titré avec NaOH, donne le monomère déprotoné

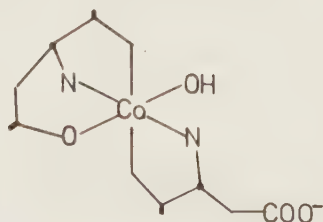


Figure 54

qui, titré en retour, redonne le mélange à l'équilibre préconisé au départ. Une nouvelle titration avec NaOH est identique à la première, signifiant un équilibre rapide entre la forme monomère et la forme dimère.

Dans la figure 56, A) et B), nous reproduisons les courbes de titrations de C_{12} que nous avons obtenues. Pour le domaine tampon compris entre 8,2 et 8,9, figure 56, A), nous avons construit le graphe $\log \frac{a}{b} = f(\text{pH})$. La pente de la droite nous indique une valeur > 2 montrant bien que nous titrons au moins deux protons.

Le système peut être représenté par le schéma suivant :

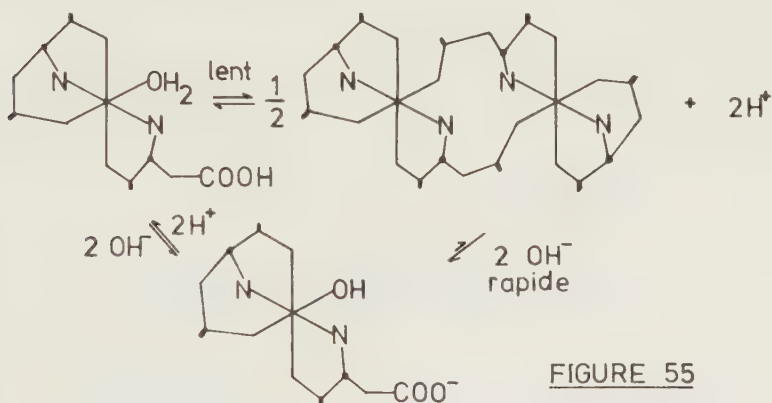


FIGURE 55

Nous n'avons pas approfondi le sujet malgré l'intérêt qu'il suscite, le but de notre travail n'étant pas dans cette direction. Nous n'avons qu'étudié les hypothèses d'un mécanisme possible. La détermination des valeurs des rotations des composés de DOUGLAS ne nous ont été que d'un faible secours. Cependant, nous croyons avoir découvert un nouveau système intéressant.

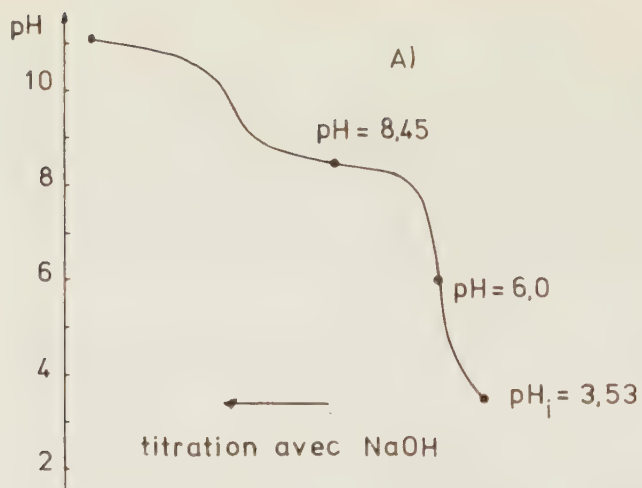
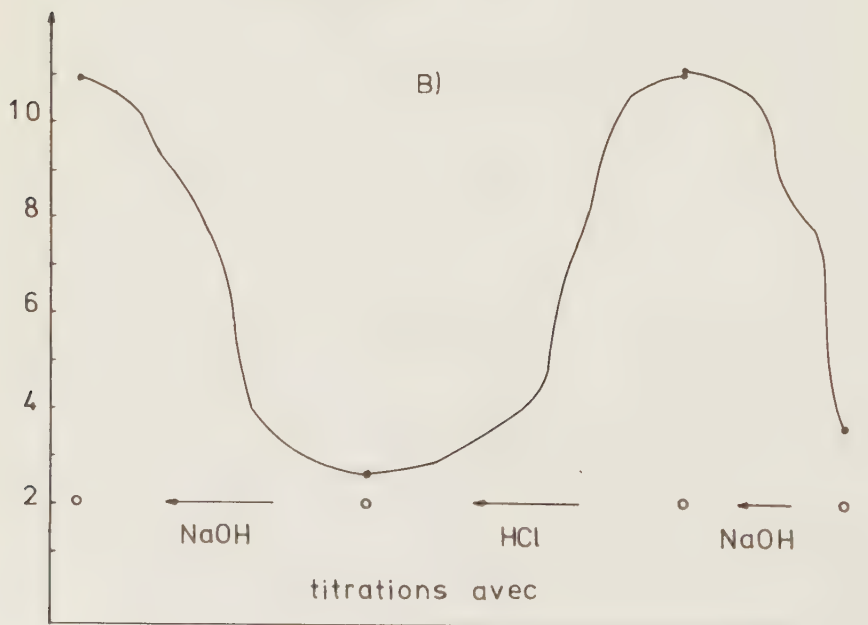


FIGURE 56



CHAPITRE 8 - PARTIE EXPERIMENTALE

8.1 Techniques d'analyses

8.1.1 Spectroscopie UV et visible

Les spectres d'absorption ont été effectués à l'aide d'un spectrophotomètre UNICAM SP 800, équipé pour des mesures cinétiques par enregistrement répété.

Cuves de 1 et 4 cm.

8.1.2 Polarimétrie

Polarimètre PERKIN-ELMER 141. (Longueurs d'onde de la lampe à Hg, 365, 436, 546 et 578 nm). Cuves de 0,1 et 1 dm.

8.1.3 Spectres de résonnance magnétique nucléaire

Appareil VARIAN A 60. Produits dissous dans D₂O.

8.1.4 Spectres ORD et CD

Spectropolarimètre JASCO J 20 mis à notre disposition par la Maison CIBA-GEIGY SA à Bâle.

8.2 Synthèses des ligands

8.2.1 Synthèse du ligand (S)-AMA

Peser 0,2 mole (26,72 g) d'acide (S)-aspartique. Peser 0,2 mole (27,8 g) d'acide bromacétique. Verser ce mélange de solides dans un ballon tricol de 500 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une agitation mécanique. Ajouter à ce mélange 0,6 mole (24 g) de NaOH dissous dans 200 ml d'eau. Chauffer à 65° C durant 5 heures, sous agitation. Laisser refroidir. Faire passer la solution résultante au travers d'une colonne contenant une résine Dowex 50 W X-8

200-400 mesh, chargée en H^+ . ($\phi = 4$ cm; $l = 15$ cm).
Après passage de la solution, éluer à l'eau et récolter les fractions de l'éluat à l'aide d'un fractionneur. Mesurer les rotations des fractions à l'aide du polarimètre. Rassembler les fractions de rotation positive à toutes les longueurs d'onde. [Les fractions ayant reprécipité (acide aspartique non réagi) peuvent être réutilisées]. Evaporer la solution au Rotavapor jusqu'à formation d'un film sur la paroi du ballon. Ajouter quelques ml d'eau et mettre au frigidaire durant une à deux nuits. Il se forme un précipité blanc. Filtrer et sécher au dessiccateur. Quantité obtenue : env. 4,5 g (rendement env. 12 %)

Recristallisation : Dissoudre le produit bien sec dans le minimum d'eau possible, à chaud ($40-50^{\circ}C$); laisser refroidir; mettre au frigidaire durant une à deux semaines. On obtient alors de magnifiques cristaux blancs. Il est recommandé de procéder à une deuxième recristallisation afin d'obtenir un produit très pur.

Analyses

A. Poids moléculaire

$PM_{calculé} = 191,14$ $PM_{trouvé} = 191$ (Titration)

B. Analyse élémentaire CHN

Tableau 37

	C [%]	H [%]	N [%]
(S)-AMA non recristallisé	35,40	4,76	7,40
(S)-AMA recristallisé	37,65	4,84	7,35
Référence [13]	37,59	4,84	7,15
(S)-AMA valeurs calculées	37,66	4,74	7,32

Le ligand (S)-AMA a été également synthétisé par ANGELICI et al. [13]. Leur méthode de préparation diffère peu de la nôtre.

C. Mesures des rotations

Les calculs des rotations molaires et spécifiques ont été faits à partir des expressions suivantes:

$$\text{Rotation spécifique : } [\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

T = température en [°C]

α = rotation mesurée, en degrés

λ = longueur d'onde [nm]

l = longueur de la cellule [dm]

c = concentration [g/ml]

$$\text{Rotation molaire : } [\Phi] = [\alpha] \cdot \frac{PM}{100} = \frac{\alpha}{l \cdot c} \cdot \frac{PM}{100}$$

Résultats :

(S)-AMA recristallisé, rotations dans H₂O, solution de pH = 2,35 ; concentration : 2,2 10⁻³ g/ml. T = 25° C.

Tableau 38

	longueurs d'onde λ [nm]			
	365	436	546	578
α	+0,061	+0,030	+0,007	+0,004
	+0,063	+0,030	+0,007	+0,004
$[\alpha]$	+ 28	+ 14	+ 3	+ 2
$[\Phi]$	+ 54	+ 26	+ 6	+ 4

(S)-AMA recristallisé, rotations dans un tampon $\text{PO}_4^{3-}/\text{HPO}_4^{2-}$, pH = 2,20. T = 25° C.

Tableau 39

	longueurs d'onde λ [nm]			
	365	436	546	578
α	+0,066	+0,032	+0,008	+0,005
	+0,067	+0,032	+0,008	+0,006
$[\alpha]$	+ 30	+ 16	+ 4	+ 3
$[\phi]$	+ 58	+ 28	+ 7	+ 6

8.2.2 Synthèse du ligand (S)-ADA

Dans un ballon tricol de 500 ml, muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, nous ajoutons dans l'ordre suivant, à 350 ml d'eau:

6,65 g d'acide (S)-aspartique (0,05 mole)
 16,00 g de NaOH (0,40 mole)
 20,84 g d'acide bromacétique (0,15 mole)

Le mélange est chauffé à 75° C durant deux heures, sous agitation constante. Durant la réaction, la rotation de la solution varie. Nous arrêtons la réaction lorsque les valeurs des rotations restent stables. Nous laissons refroidir. Le mélange réactionnel est alors passé au travers d'une colonne contenant une résine Dowex 50 X-8 200-400 mesh, chargée en H^+ . (ϕ = 2,5 cm; l = 45 cm). Nous éluons ensuite avec NaOH 0,1 N jusqu'à ce que la bande chargée en Na^+ atteigne le bas de la colonne. La solution sortant de la colonne est recueillie à l'aide d'un fractionneur. Les solutions des éprouvettes de rotations comparables sont rassemblées. Nous évaporons à sec et recristallisons dans 50 ml d'eau. Dans la majeure partie des cas, nous obtenons une huile brune, fumant au contact de l'air. Nous

diluons cette huile dans 2 à 3 fois son volume d'eau, portons à ébullition en présence de charbon actif et filtrons deux fois. Nous laissons reposer cette solution. La cristallisation est très lente; elle dure de 4 à 8 semaines.

Recristallisation : Comme pour (S)-AMA

Analyses.

A. Poids moléculaire

$PM_{\text{calculé}} = 249,18$

$PM_{\text{trouvé}} = 248 \text{ à } 256$ (suivant la synthèse)

$PM_{\text{trouvé}} = 249$ (après recristallisation; titration)

B. Analyse élémentaire CHN

Tableau 40

	C [%]	H [%]	N [%]
(S)-ADA trouvé	38,46	4,54	5,97
(S)-ADA calculé	38,56	4,45	5,62

C. Mesures des rotations

Résultats:

(S)-ADA recristallisé. Rotations dans H_2O , solution de pH = 2,13, concentration : $2,1 \cdot 10^{-3}$ g/ml. T = 25° C.

Tableau 41

	longueurs d'onde λ [nm]			
	365	436	546	578
α	-0,355	-0,218	-0,126	-0,111
$[\alpha]$	-169	-104	- 60	- 53
$[\phi]$	-421	-258	-149	-132

(S)-ADA recristallisé. Rotations dans tampon $\text{PO}_4^{3-}/\text{HPO}_4^{2-}$, solution de pH = 2,17. Concentration : $2,1 \cdot 10^{-3}$ g/ml. T = 25° C.

Tableau 42

	longueurs d'onde λ [nm]			
	365	436	546	578
α	-0,438	-0,269	-0,154	-0,135
$[\alpha]$	-209	-128	- 73	- 64
$[\Phi]$	-519	-319	-183	-160

ABREVIATIONS

HA : Acide aminé protoné
A : Acide aminé déprotoné
AA : Acide aminé
(S)-AMA : Acide L-aspartique-N-monoacétique
(S)-ADA : Acide L-aspartique-N,N-diacétique

gly : glycine
val : valine
ala : alanine
phénala : phénylalanine
ser : sérine
asp : aspartate
pro : proline

N.B. : Les longueurs d'onde, dans tous les graphes sont exprimées en [nm].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D.R. WILLIAMS, Chemical Reviews 72, 203 (1972)
- [2] A.G. OGSTON, Nature 162, 963 (1948)
- [3] J.H. RITSMA, Thèse, Université Groningen (1973)
- [4] E.J. COREY et J.C. BAILAR, Jr, J. Amer. Chem. Soc. 81, 2620 (1953)
- [5] A.M. SARGESON, in Transition Metal Chemistry (R.L. Carlin, éd) vol 3, Marcel Dekker, Inc, New York 1966 pp. 303-343
- [6] A.M. SARGESON, in Chelating Agents and Metal Chelates (F.P. Dwyer et D.P. Mellor, éds) Academic Press, New York 1964, Chap. 5
- [7] J.H. DUNLOP et R.D. GILLARD, in Adv. in Inorg. and Radiochemistry. (H.J. Emeleus et A.G. Sharpe, éds) vol 9, Academic Press, New York 1966 pp. 185-215
- [8] R.D. GILLARD, Inorg. Chim. Acta Rev. 1, 69 (1967)
- [9] K. BERNAUER, in Metal Ions in Biological Systems (H. Sigel, éd) vol 3, Marcel Dekker, Inc, New York 1974 pp. 117-128
- [10] G.R. BRUBAKER, Chem. Educ. 51, 608 (1974)
- [11] K. BERNAUER, in Topics in Current Chemistry, vol 62, 197.. à publier
- [12] B.E. LEACH et R.J. ANGELICI, J. Amer. Chem. Soc. 91, 6296 (1969)
- [13] R.V. SNYDER et R.J. ANGELICI, J. Inorg. Nucl. Chem. 35, 523 (1973)
- [14] R. NAKON, P.R. RECHANI et R.J. ANGELICI, Inorg. Chem. 12, 2431 (1973)
- [15] R.S. CAHN, J. Chem. Educ. 41, 116 (1964)
- [16] R.S. CAHN, C. INGOLD et V. PRELOG, Angew. Chem. 78, 413 (1966)

- [17] A. UEHARA, E. KYUNO et R. TSUCHIYA, Bull. Chem. Soc. Jap. 44 1552 (1971)
- [18] C.-A. BERNHARD, Thèse, Université de Neuchâtel (1975)
- [19] R.D. GILLARD, R. MASKILL et A. PASINI, J. Chem. Soc. (A) 2268 (1971)
- [20] Y. KOJIMA et M. SHIBATA, Inorg. Chem. 10 2382 (1971)
- [21] D.A. BUCKINGHAM, J. DEKKERS, A.M. SARGESON et M. WEIN, Inorg. Chem. 12 2019 (1973)
- [22] K. KAWASAKI, J. YOSHII et M. SHIBATA, Bull. Chem. Soc. Jap. 43 3819 (1970)
- [23] K. KAWASAKI, M. SHIBATA, Bull. Chem. Soc. Jap. 45 3100 (1972)
- [24] T. MATSUDA, T. OKUMOTO et M. SHIBATA, Bull. Chem. Soc. Jap. 45 802 (1972)
- [25] Y. KOYIMA et M. SHIBATA, Inorg. Chem. 9 238 (1970)
- [26] M. SABURI, M. HOMMA et S. YOSHIKAWA, Inorg. Chem. 8 367 (1969)
- [27] CH.T. LIU et B.E. DOUGLAS, Inorg. Chem. 3 1356 (1964)
- [28] H. OGINO et J. FUJITA, Bull. Chem. Soc. Jap. 48 1836 (1975)
- [29] M. SHIBATA, H. NISHIKAWA et Y. NISHIDA, Inorg. Chem. 7 9 (1968)
- [30] J.I. LEGG et J. STEELE, Inorg. Chem. 10 2177 (1971)
- [31] F. JURSIK et B. HAJEK, Coll. Czechoslov. Chem. Comm. 36 3362 (1971)
- [32] T. MATSUDA et M. SHIBATA, Bull. Chem. Soc. Jap. 46 3104 (1973)
- [33] J.I. LEGG et D.W. COOKE, J. Amer. Chem. Soc. 89 6854 (1967)
- [34] M. SABURI et S. YOSHIKAWA, Bull. Chem. Soc. Jap. 47 1184 (1974)

- [35] G.R. BRUBAKER et D.P. SCHAEFFER, *Inorg. Chem.* 10 2170 (1971)
- [36] CHING-YU LIN et B.E. DOUGLAS, *Inorg. Chim. Acta* 4 3 (1970)
- [37] M. SABURI, C. HATTORI et S. YOSHIKAWA, *Inorg. Chim. Acta* 6 427 (1972)
- [38] L.N. SCHOENENBERG, D.W. COOKE et C.F. LIU, *Inorg. Chem.* 7 2386 (1968)
- [39] L. KOINE, N. SAKOTA, J. HIDAKA et Y. SHIMURA, *Inorg. Chem.* 12 859 (1973)
- [40] R. TSUCHIYA, A. UEHARA et E. KYUNO, *Bull. Chem. Soc., Jap.* 46 3737 (1973)
- [41] M. SHIBATA, *Nippon Kazaku Zasshi* 87 771 (1966)
- [42] J.H. RITSMA, G.A. WIEGERS et F. JELLINEK, *Recl. Trav. Chim.* 84 1577 (1965)
- [43] R.D. GILLARD, H.M. IRWING, R.M. PARKINS, N.C. PAYNE et L.D. PETIT, *J. Chem. Soc. A* 1159 (1966)
R.D. GILLARD, H.M. IRWING et L.D. PETIT, *J. Chem. Soc. A* 673 (1968)
- [44] V. SIMEON et O.A. WEBER, *Croat. Chem. Acta* 38 161 (1966)
- [45] P.J. MORRIS et R.B. MARTIN, *J. Inorg. nucl. Chem.* 32 2891 (1970)
- [46] C.C. McDONALD et W.D. PHILLIPS, *J. Amer. Chem. Soc.* 85 3736 (1963)
- [47] J.H. RITSMA, J.C. VAN DE GRAMPPEL et F. JELLINEK, *Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas et de la Belgique Leyde* 88 411 (1969)
- [48] G. SCHWARZENBACH, A. WILLI et R.D. BACH, *Helv. Chim. Acta* 30 1303 (1947)
- [49] *Stability Constants-Supplement No 1. Special publication 25. The Chemical Society LONDON* 85186 0192 (1970)

- [50] N. KOINE, N. SAKOTA, J. HIDAKA et Y. SHIMURA, Bull. Chem. Soc. Jap. 43 1737 (1970)
- [51] Inorg. Chem. 9 1 (1970)
- [52] N. KOINE, N. SAKOTA, J. HIDAKA et Y. SHIMURA, Bull. Chem. Soc. Jap. 42 1583 (1969)
- [53] N. MATSUOKA, J. HIDAKA et Y. SHIMURA, Inorg. Chem. 9 719 (1970)
- [54] J.L. SUDMEIER, A.J. SENZEL et G.L. BLACKMER, Inorg. Chem. 10 90 (1971)
- [55] J.I. LEGG et J.A. NEAL, Inorg. Chem. 12 1865 (1973)
- [56] D.D. PERRIN, J. Chem. Soc. 290 (1959)
- [57] H. IRWING et R.J.P. WILLIAMS, J. Chem. Soc, 3192 (1953)
- [58] J. HIDAKA, J. SHIMURA et R. TSUCHIYA, Bull. Chem. Soc, Jap. 35 567 (1962)
- [59] D.W. COOKE, Inorg. Chem. 5 1141 (1966)
- [60] S. YAMADA, J. HIDAKA et B.E. DOUGLAS, Inorg. Chem. 10 2187 (1971)
- [61] L.R. FROEBE, S. YAMADA, J. HIDAKA et B.E. DOUGLAS, J. Coord. Chem. 1 183 (1971)
- [62] M.B. CELAP, S.R. NIKETIC, T.J. JANJIC et V.N. NIKOLIC, Inorg. Chem. 6 2063 (1967)
- [63] R.D. GILLARD et N.C. PAYNE, J. Chem. Soc. A, 1197 (1969)
- [64] F. BASOLO et R.G. PEARSON, "Mechanisms of Inorganic Reactions" 2nd edition, Wiley, New York 1967

RESUME

Après une introduction permettant de situer le sujet dans le contexte spécifique de la stéréosélectivité dans les complexes des métaux de transition, nous avons montré, par une analyse systématique configurationnelle et conformationnelle, que seuls quatre isomères peuvent se former dans les complexes mixtes du type $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})]$.

Le chapitre 3 contient les synthèses et les analyses de tous les complexes mixtes $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})]$, avec $\text{AA} = \text{gly}$, (R)-et (S)-ala, (R)-et (S)-val, (R)-et (S)-phénala, (R)-et (S)-ser et (R)-et (S)-leu. Les rotations molaires, spécifiques, les poids moléculaires, les maxima d'absorption des spectres visibles et les maxima des spectres CD sont résumés dans des tableaux. Les spectres UV-visible et CD (350-650 nm) sont dessinés pour chacun des complexes. Au total, 24 nouveaux complexes ont été synthétisés, analysés et caractérisés.

Seuls deux des quatre isomères possibles se forment (cis N et trans N, avec même chiralité de l'azote), montrant ainsi une grande stéréospécificité. Le rapport des formes cis et trans, dans les conditions de synthèse qui sont les nôtres, est dépendant de la chiralité de l'acide aminé optiquement actif.

La configuration absolue de tous les complexes est déterminée au chapitre 4, à l'aide de l'analyse des spectres NMR des produits.

Le chapitre 5 est consacré à la titration potentiométrique des complexes mixtes labiles du type $[\text{M}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})]^-$ et $[\text{M}((\text{S})\text{-ADA})(\text{AA})]^{2-}$, $\text{M} = \text{Co}^{2+}$, Ni^{2+} , Cu^{2+} et Zn^{2+} ; $\text{AA} =$ série des acides aminés optiquement actifs précédemment décrits. Toutes les constantes de stabilité des complexes ont été calculées à

partir des courbes de titration. Il n'est pas possible de relier de façon certaine la stéréosélectivité à une différence dans les courbes de titration.

Dans le chapitre 6, nous proposons un mécanisme d'interconversion entre les formes cis et trans des isomères $[\text{Co}((\text{S})\text{-AMA})(\text{AA})]^-$. Chacune de ces formes évolue vers un mélange cis-trans; ce dernier évolue vers un nouveau mélange par déchélation des complexes. Ce chapitre nous a permis de déterminer que les rapports des isomères cis et trans obtenus dans la synthèse des complexes mixtes inertes ne correspondent pas aux rapports à l'équilibre.

Dans le chapitre 7, nous avons décelé la présence d'un nouvel "isomère" dans la formation des complexes $\text{Na}[\text{Co}((\text{S})\text{-asp})_2]$.

